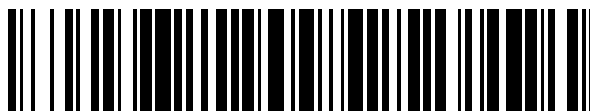


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 385 864**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/14** (2006.01)

**A61P 25/04** (2006.01)

**A61K 31/485** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **10001414 .1**

96 Fecha de presentación: **19.04.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **2179724**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.04.2010**

54 Título: **Productos resistentes a manipulaciones indebidas, para la administración de opioides y otros fármacos aptos para abuso**

30 Prioridad:  
**21.04.2003 US 464323 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.08.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.08.2012**

73 Titular/es:  
**EURO-CELTIQUE S.A.  
2, AVENUE CHARLES DE GAULLE  
1653 LUXEMBOURG, LU**

72 Inventor/es:  
**Oshlack, Benjamin;  
Van Buskirk, Glenn;  
Chasin, Mark;  
Huang, Hua-Pin y  
Vashi, Vijay**

74 Agente/Representante:  
**Mir Plaja, Mireia**

ES 2 385 864 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

Productos resistentes a manipulaciones indebidas, para la administración de opioides y otros fármacos aptos para abuso.

5

**Antecedentes de la invención**

[0001] Los productos farmacéuticos son en ocasiones objeto de abuso. Por ejemplo, una dosis particular de agonista opioide puede resultar más potente cuando se administra parenteralmente en comparación con la misma dosis administrada oralmente. Algunas formulaciones se pueden manipular indebidamente para proporcionar el agonista opioide contenido en las mismas poniéndolo a disposición para un uso ilícito. Los toxicómanos en ocasiones machacan formulaciones de agonistas opioides de liberación controlada para proporcionar el opioide contenido en las mismas poniéndolo a disposición para una liberación inmediata al producirse la administración oral o parenteral.

10

[0002] Se han combinado antagonistas opioides con ciertos agonistas opioides para impedir el abuso parenteral de los agonistas opioides. En la técnica anterior, se ha utilizado la combinación de pentazocina y naloxona de liberación inmediata en comprimidos disponibles en los Estados Unidos, disponibles comercialmente como Talwin<sup>®</sup>Nx en Sanofi-Winthrop. Talwin<sup>®</sup>Nx contiene clorhidrato de pentazocina de liberación inmediata equivalente a 50 mg de base y clorhidrato de naloxona equivalente a 0,5 mg de base. En Alemania, ha estado disponible desde 1978 una terapia de combinación fija que comprende tilidina (50 mg) y naloxona (4 mg) para la gestión del dolor (Valoron<sup>®</sup>N, Goedecke). En 1991 se introdujo en Nueva Zelanda una combinación fija de buprenorfina y naloxona (Temgesic<sup>®</sup>Nx, Reckitt & Colman) para el tratamiento del dolor.

15

20

[0003] Purdue Pharma L.P comercializa actualmente oxycodona de liberación sostenida en formas de dosificación que contienen 10, 20, 40 y 80 mg de clorhidrato de oxycodona bajo el nombre comercial OxyContin.

25

[0004] Las patentes U.S. n.º 5.266.331; 5.508.042; 5.549.912 y 5.656.295 dan a conocer formulaciones de oxycodona de liberación sostenida.

[0005] La patente U.S. N.º 5.472.943 de Crain et al. describe métodos para mejorar la potencia analgésica de agonistas opioides de acción bimodal administrando el agonista con un antagonista opioide.

30

[0006] Las patentes U.S. N.º 6.277.384; 6.475.494; y 6.375.957 de Kaiko et al.; y 6.228.863 de Colucci et al. van dirigidas a reducir el potencial de abuso asociado a formas de dosificación de analgésicos opioides.

35

[0007] La publicación PCT N.º WO 01/58451 titulada "Tamper Resistant Oral Opioid Agonist Formulations" va dirigida a reducir el potencial de abuso asociado a formas de dosificación de analgésicos opioides mediante la inclusión de un antagonista opioide secuestrado en una forma de dosificación de agonista opioide.

[0008] Sigue existiendo en la técnica una necesidad de una forma de dosificación oral que comprenda un agonista opioide y que presente un potencial de abuso reducido.

40

**Objetivos y resumen de la invención**

[0009] Es un objetivo de la presente invención proporcionar una forma de dosificación oral que comprenda un antagonista opioide que evite sustancialmente la liberación del antagonista opioide.

45

[0010] Es un objetivo de ciertas realizaciones de la invención proporcionar una forma de dosificación oral que comprenda una formulación de antagonista opioide que resulte útil para reducir el potencial de abuso de un agonista opioide.

50

[0011] Es un objetivo de ciertas realizaciones de la invención proporcionar una forma de dosificación oral que comprenda una formulación de antagonista opioide que resulte útil para reducir el abuso potencial de un agonista opioide sin afectar a los efectos analgésicos del agonista opioide o incurrir en la posibilidad de precipitar síndrome de abstinencia.

55

[0012] Es un objetivo de ciertas realizaciones de la invención proporcionar una forma de dosificación oral que contenga una dosis eficaz de un agonista opioide y una dosis de antagonista opioide que no haga cambiar o no haga cambiar sustancialmente la eficacia analgésica del agonista opioide cuando la forma de dosificación se administre oralmente intacta. No obstante, si la forma de dosificación se manipula indebidamente, el antagonista opioide se libera sustancialmente y puede evitar el abuso interfiriendo con el efecto del agonista opioide.

60

[0013] Es un objetivo de ciertas realizaciones de la invención proporcionar una forma de dosificación oral que contenga una dosis eficaz de un agonista opioide en forma de liberación controlada que no libere la totalidad del agonista disponible para liberación inmediata cuando la forma de dosificación se manipule indebidamente.

65

5 **[0014]** Es un objetivo de ciertas realizaciones de la invención proporcionar una forma de dosificación oral que contenga partículas de agonista opioide y partículas de antagonista secuestrado, en donde las partículas de agonista y las partículas de antagonista sean similares, por ejemplo, en aspecto, textura, olor, sabor, dureza, forma, tamaño y/o una combinación de las mismas, o sean virtualmente indistinguibles una con respecto a otra por una o más de estas propiedades.

10 **[0015]** Es un objetivo de ciertas realizaciones de la invención proporcionar un método para evitar el abuso de una forma de dosificación oral que comprende un agonista opioide, incluyendo en la forma de dosificación un antagonista opioide que está secuestrado, por ejemplo, no está biodisponible cuando la dosis se administra intacta, pero está biodisponible cuando la forma de dosificación se manipula indebidamente (por ejemplo, en un intento de usar indebidamente la dosis de agonista opioide).

15 **[0016]** Es un objetivo de ciertas realizaciones de la invención proporcionar un método de tratamiento del dolor en pacientes humanos, que comprende administrar una forma de dosificación oral de un agonista opioide que presenta un potencial reducido de uso indebido por vía oral, parenteral, intranasal y/o sublingual.

20 **[0017]** Los objetivos anteriores, entre otros, se logran por medio de la presente invención, que está dirigida en parte a una forma de dosificación que comprende una pluralidad de partículas, por ejemplo, partículas extruidas, comprendiendo cada una de las partículas un antagonista opioide dispersado en una matriz; y una capa dispuesta en torno a cada una de las partículas, en donde la matriz y la capa sirven para secuestrar al antagonista opioide (es decir, para impedir la liberación o la liberación sustancial del mismo) en la forma de dosificación al tener lugar una exposición a un fluido del entorno.

25 **[0018]** En ciertas realizaciones, la matriz comprende un material hidrófobo. En ciertas otras realizaciones, la capa comprende un material hidrófobo.

30 **[0019]** En ciertas realizaciones, la presente invención va dirigida a una forma de dosificación oral farmacéutica que comprende) una partícula, por ejemplo, una partícula extruida, que comprende un antagonista opioide dispersado en un primer material hidrófobo; y b) una capa que comprende un segundo material hidrófobo dispuesto en torno a la partícula, comprendiendo el segundo material hidrófobo por ejemplo de aproximadamente un 2% a aproximadamente un 30% del peso de las partículas. Como alternativa, el segundo material hidrófobo comprende de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 25%, de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 20%, de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 25%, de aproximadamente un 15% a aproximadamente un 25%, de aproximadamente un 22% a aproximadamente un 28% o de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 15% del peso de las partículas.

35 **[0020]** En ciertas realizaciones, la invención va dirigida a una forma de dosificación oral farmacéutica que comprende) una pluralidad de partículas, por ejemplo, partículas extruidas, que comprenden un antagonista opioide dispersado en un primer material hidrófobo y una capa que comprende un segundo material hidrófobo dispuesto en torno a cada una de las partículas, comprendiendo el segundo material hidrófobo por ejemplo de aproximadamente un 2% a aproximadamente un 30% del peso de las partículas; b) una pluralidad de partículas que comprenden un agonista opioide dispersado en un tercer material hidrófobo; y c) una cápsula que contiene la pluralidad de partículas de agonista opioide y la pluralidad de partículas de antagonista opioide. Como alternativa, el segundo material hidrófobo comprende de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 25%, de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 20%, de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 25%, de aproximadamente un 15% a aproximadamente un 25%, de aproximadamente un 22% a aproximadamente un 28% o de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 15% del peso de las partículas.

40 **[0021]** En ciertas realizaciones, la presente invención va dirigida adicionalmente a una forma de dosificación que comprende una pluralidad de partículas que comprenden una primera matriz y un agonista opioide; y una pluralidad de partículas (por ejemplo, partículas extruidas) que comprenden una segunda matriz y un antagonista opioide, y una capa dispuesta en torno a cada una de las partículas que comprenden el antagonista opioide, en donde la segunda matriz y la capa sirven para secuestrar el antagonista opioide al tener lugar una exposición a un fluido del entorno.

45 **[0022]** En ciertas realizaciones, la matriz de las partículas de antagonista opioide comprende un material hidrófobo. En ciertas otras realizaciones, la capa sobre las partículas de antagonista opioide comprende un material hidrófobo. En ciertas realizaciones, tanto la matriz como la capa comprenden un material hidrófobo.

50 **[0023]** En ciertas realizaciones, una capa está dispuesta en torno a las partículas que contienen agonista opioide para conseguir que las partículas de agonista opioide tengan un aspecto similar al de las partículas que contienen antagonista opioide o sean virtualmente indistinguibles de las mismas, reduciendo con ello la capacidad de un consumidor abusivo para separar físicamente las partículas que contienen antagonista de las partículas que contienen agonista. La capa del agonista puede ser una capa funcional con el fin de proporcionar una liberación controlada o de aumentar la liberación controlada. Como alternativa, la capa del agonista puede ser una capa no funcional, por ejemplo, un recubrimiento pelicular, que no proporcione capacidades de liberación controlada.

55 **[0024]** En ciertas realizaciones, la invención va dirigida a una forma de dosificación oral que comprende (i) una pluralidad de partículas que comprenden un agonista opioide en forma liberable y (ii) una pluralidad de partículas, por

ejemplo, partículas extruidas, que comprenden una matriz que comprende un material hidrófobo, un antagonista opiode dispersado en la matriz, y una capa que comprende un material hidrófobo dispuesto en torno a las partículas, de forma tal que la matriz y la capa evitan o evitan sustancialmente la liberación del antagonista cuando la forma de dosificación se administra intacta a un paciente.

5

**[0025]** En ciertas realizaciones de la invención, la relación de la cantidad de antagonista liberada desde la forma de dosificación tras manipulación indebida con respecto a la cantidad del antagonista liberada desde la forma de dosificación intacta basándose en la disolución a 1 hora de la forma de dosificación en 700 ml de Fluido Gástrico Simulado (SGF) usando un aparato USP Tipo II (de paletas) a 50 rpm a 37 grados C es de aproximadamente 20:1 ó mayor; de aproximadamente 50:1 ó mayor; de aproximadamente 100:1 ó mayor; de aproximadamente 150:1 ó mayor; o de aproximadamente 1000:1 ó mayor.

10

**[0026]** En ciertas realizaciones de la invención, la relación de la cantidad de antagonista liberada desde la forma de dosificación tras manipulación indebida con respecto a la cantidad del antagonista liberada desde la forma de dosificación intacta basándose en la disolución a las 2 horas, a las 4 horas, a las 12 horas, a las 24 horas y/o a las 36 horas, de la forma de dosificación en 700 ml de SGF usando un aparato USP Tipo II (de paletas) a 50 rpm a 37 grados C durante la primera hora, seguida a continuación por un cambio a 900 ml de Fluido Intestinal Simulado (SIF), es de aproximadamente 20:1 ó mayor, aproximadamente 50:1 ó mayor, aproximadamente 100:1 ó mayor, aproximadamente 150:1 ó mayor, o aproximadamente 1.000:1 ó mayor.

15

20

**[0027]** En ciertas realizaciones de la invención, el porcentaje en peso de antagonista liberado desde la forma de dosificación intacta basándose en la disolución a 1 hora, de la forma de dosificación en 700 ml de SGF usando un aparato USP Tipo II (de paletas) a 50 rpm a 37 grados C es de menos de un 1,0%, menos de un 0,5%, menos de un 0,2% o menos de un 0,1% en peso.

25

**[0028]** En ciertas realizaciones de la invención, el porcentaje en peso de antagonista liberado desde la forma de dosificación intacta basándose en la disolución a 2 horas, de la forma de dosificación en 700 ml de SGF usando un aparato USP Tipo II (de paletas) a 50 rpm a 37 grados C durante la primera hora, seguida a continuación por un cambio a 900 ml de SIF, es de menos de un 2,0%, menos de un 1,0%, menos de un 0,5%, o menos de un 0,25%.

30

**[0029]** En ciertas realizaciones de la invención, el porcentaje en peso de antagonista liberado desde la forma de dosificación intacta basándose en la disolución a 4 horas, de la forma de dosificación en 700 ml de SGF usando un aparato USP Tipo II (de paletas) a 50 rpm, a 37 grados C, durante la primera hora, seguida a continuación por un cambio a 900 ml de SIF, es de menos de un 2,2%, menos de un 1,5%, menos de un 1,0%, o menos de un 0,75%.

35

**[0030]** En ciertas realizaciones de la invención, el porcentaje en peso de antagonista liberado desde la forma de dosificación intacta basándose en la disolución a 12 horas de la forma de dosificación en 700 ml de SGF usando un aparato USP Tipo II (de paletas) a 50 rpm a 37 grados C durante la primera hora, seguida a continuación por un cambio a 900 ml de SIF, es de menos de un 3,0%, menos de un 1,8%, menos de un 1,25%, o menos de un 0,3%.

40

**[0031]** En ciertas realizaciones de la invención, el porcentaje en peso de antagonista liberado desde la forma de dosificación intacta basándose en la disolución a 24 horas de la forma de dosificación en 700 ml de SGF usando un aparato USP Tipo II (de paletas) a 50 rpm a 37 grados C durante la primera hora, seguida a continuación por un cambio a 900 ml de SIF, es de menos de un 4,8%, menos de un 2,5%, menos de un 1,8%, o menos de un 0,4%.

45

**[0032]** En ciertas realizaciones de la invención, el porcentaje en peso de antagonista liberado desde la forma de dosificación intacta basándose en la disolución a 36 horas de la forma de dosificación en 700 ml de SGF usando un aparato USP Tipo II (de paletas) a 50 rpm a 37 grados C durante la primera hora, seguida a continuación por un cambio a 900 ml de SIF, es de menos de un 7,0%, menos de un 6,5%, menos de un 3,0%, o menos de un 1,5%.

50

**[0033]** En ciertas realizaciones de la invención, la forma de dosificación intacta libera un 1,0% o menos de antagonista a 1 hora, un 2,0% o menos de antagonista a 2 horas, un 2,2% o menos de antagonista a 4 horas, un 3,0% o menos de antagonista a 12 horas, un 4,8% o menos de antagonista a 24 horas, y un 7,0% o menos de antagonista a 36 horas, basándose en la disolución de la forma de dosificación en 700 ml de SGF usando un aparato USP Tipo II (de paletas) a 50 rpm a 37 grados C durante la primera hora, seguida a continuación por un cambio a 900 ml de SIF.

55

**[0034]** En ciertas realizaciones de la invención, la forma de dosificación intacta libera un 0,5% o menos de antagonista a 1 hora, un 1,0% o menos de antagonista a 2 horas, un 1,5% o menos de antagonista a 4 horas, un 1,8% o menos de antagonista a 12 horas, un 2,5% o menos de antagonista a 24 horas, y un 6,5% o menos de antagonista a 36 horas basándose en la disolución de la forma de dosificación en 700 ml de SGF usando un aparato USP Tipo II (de paletas) a 50 rpm a 37 grados C durante la primera hora, seguida a continuación por un cambio a 900 ml de SIF.

60

**[0035]** En ciertas realizaciones de la invención, la forma de dosificación intacta libera un 0,2% o menos de antagonista a 1 hora, un 0,5% o menos de antagonista a 2 horas, un 1,0% o menos de antagonista a 4 horas, un 1,25% o menos de antagonista a 12 horas, un 1,8% o menos de antagonista a 24 horas, y un 3,0% o menos de antagonista a 36 horas, basándose en la disolución de la forma de dosificación en 700 ml de SGF usando un aparato USP Tipo II (de paletas) a 50 rpm a 37 grados C durante la primera hora, seguida a continuación por un cambio a 900 ml de SIF.

65

5 **[0036]** En ciertas realizaciones de la invención, la forma de dosificación intacta libera un 0,1% o menos de antagonista a 1 hora, un 0,25% o menos de antagonista a 2 horas, un 0,75% o menos de antagonista a 4 horas, un 0,3% o menos de antagonista a 12 horas, un 0,4% o menos de antagonista a 24 horas, y un 1,5% o menos de antagonista a 36 horas, basándose en la disolución de la forma de dosificación en 700 ml de SGF usando un aparato USP Tipo II (de paletas) a 50 rpm a 37 grados C durante la primera hora, seguida a continuación por un cambio a 900 ml de SIF.

10 **[0037]** En ciertas realizaciones de la invención, el porcentaje en peso de agonista liberado desde la forma de dosificación tras manipulación indebida basándose en la disolución a 1 hora de la forma de dosificación en 700 ml de SGF usando un aparato USP Tipo II (de paletas) a 50 rpm a 37 grados C es de menos de un 50%, menos de un 40%, o menos de un 35%.

15 **[0038]** En ciertas realizaciones de la invención, la relación de la  $C_{m\acute{a}x}$  media de antagonista proporcionada tras la administración de una dosis única de una forma de dosificación manipulada indebidamente a una población de pacientes, con respecto a la  $C_{m\acute{a}x}$  media del antagonista proporcionada tras la administración de una dosis única de una forma de dosificación intacta a una población de pacientes es de aproximadamente 20:1 ó mayor, aproximadamente 50:1 ó mayor, aproximadamente 75:1 ó mayor, aproximadamente 100:1 ó mayor, aproximadamente 125:1 ó mayor, aproximadamente 150:1 ó mayor o aproximadamente 1000:1 ó mayor. Estos valores son preferiblemente en estado de ayuno.

20 **[0039]** En ciertas realizaciones de la invención, la relación de la  $C_{m\acute{a}x}$  media de antagonista que se tiene tras la administración de una dosis única de una forma de dosificación manipulada indebidamente a una población de pacientes, con respecto a la  $C_{m\acute{a}x}$  media de antagonista que se tiene tras la administración de una dosis única de una forma de dosificación intacta a una población de pacientes es de aproximadamente 20:1 a aproximadamente 1000:1, de aproximadamente 20:1 a aproximadamente 150:1, de aproximadamente 20:1 a aproximadamente 125:1, de aproximadamente 20:1 a aproximadamente 100:1, de aproximadamente 20:1 a aproximadamente 75:1, o de aproximadamente 20:1 a aproximadamente 50:1. En otras realizaciones, el intervalo es de aproximadamente 50:1 a aproximadamente 1000:1, de aproximadamente 75:1 a aproximadamente 1000:1, de aproximadamente 100:1 a aproximadamente 1000:1, de aproximadamente 125:1 a aproximadamente 1000:1, o de aproximadamente 150:1 a aproximadamente 1000:1. Estos valores son preferiblemente en estado de ayuno.

35 **[0040]** En ciertas realizaciones de la invención, la relación de la AUC media de antagonista que se tiene tras la administración de una dosis única de una forma de dosificación manipulada indebidamente a una población de pacientes, con respecto a la AUC media del antagonista que se tiene tras la administración de una dosis única de una forma de dosificación intacta a una población de pacientes es de aproximadamente 5:1 ó mayor, aproximadamente 25:1 ó mayor, aproximadamente 75:1 ó mayor, aproximadamente 100:1 ó mayor, aproximadamente 150:1 ó mayor, aproximadamente 200:1 ó mayor o aproximadamente 250:1 ó mayor. Estos valores son preferiblemente en estado de ayuno.

40 **[0041]** En ciertas realizaciones de la invención, la relación de la AUC media de antagonista que se tiene tras la administración de una dosis única de una forma de dosificación manipulada indebidamente a una población de pacientes, con respecto a la AUC media del antagonista que se tiene tras la administración de una dosis única de una forma de dosificación intacta a una población de pacientes es de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 250:1, de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 200:1, de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 150:1, de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 100:1, de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 75:1, o de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 25:1. En otras realizaciones, el intervalo es de aproximadamente 25:1 a aproximadamente 250:1, de aproximadamente 75:1 a aproximadamente 250:1, de aproximadamente 100:1 a aproximadamente 250:1, de aproximadamente 150:1 a aproximadamente 1000:1, o de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 250:1. Estos valores son preferiblemente en estado de ayuno.

50 **[0042]** En ciertas realizaciones, la invención va dirigida además a métodos para evitar el abuso de un agonista opioide utilizando las formas de dosificación que aquí se dan a conocer, donde si la forma de dosificación es objeto de manipulación indebida y es administrada oralmente, intranasalmente, parenteralmente y/o sublingualmente, los efectos del agonista opioide son bloqueados sustancial o completamente por la liberación del antagonista opioide.

55 **[0043]** En ciertas realizaciones, la invención va dirigida además a métodos de tratamiento del dolor administrando a un paciente que lo necesite, por ejemplo oralmente, cualquiera de las realizaciones de la invención que aquí se dan a conocer y que comprenden un analgésico.

60 **[0044]** En realizaciones en las que la pluralidad de partículas que comprenden el agonista opioide y la pluralidad de partículas que comprenden el antagonista opioide son similares entre sí o virtualmente indistinguibles unas de otras, la similitud o la indistinguibilidad virtual de las partículas puede ser debida a (i) capas funcionales o no funcionales, (ii) métodos similares de preparación que no requieran un recubrimiento con capas, (iii) métodos distintos de preparación que den como resultado productos finales similares o virtualmente indistinguibles, (iv) métodos distintos de preparación que den como resultado productos finales distintos que se someten a continuación a una etapa adicional de procesado (por ejemplo, un recubrimiento con capas) para proporcionar la similitud o la indistinguibilidad virtual, (v) o cualquier otro método que dé como resultado las propiedades deseadas (por ejemplo, aspecto, textura, olor, sabor, dureza, forma,

tamaño, etcétera).

5 **[0045]** En ciertas realizaciones preferidas, el diámetro medio de las partículas es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 12 mm, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2,5 mm, de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 6 mm, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 mm, de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 2 mm, o de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 2 mm.

10 **[0046]** La cantidad de antagonista opioide liberada, en caso de que se libere alguna, tras la administración de la forma de dosificación intacta es tal que la forma de dosificación sigue siendo analgésicamente eficaz.

15 **[0047]** En ciertas realizaciones de la presente invención, la relación del agonista opioide con respecto al antagonista opioide secuestrado es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 50:1 en peso, preferiblemente de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 20:1 en peso, o de aproximadamente 15:1 a aproximadamente 30:1 en peso. La relación en peso del agonista opioide con respecto al antagonista opioide se refiere al peso de los ingredientes activos. Por ejemplo, el peso del antagonista opioide excluye el peso de la capa y de la matriz, las cuales sirven conjuntamente para secuestrar el antagonista opioide. En ciertas realizaciones preferidas, la relación en peso de agonista con respecto a antagonista secuestrado es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 10:1 en peso.

20 **[0048]** Las formas de dosificación orales de la presente invención que contienen un agonista opioide en combinación con una forma sustancialmente no liberable de un antagonista opioide incluyen comprimidos y cápsulas, aunque sin quedar limitadas a los mismos. Las formas de dosificación orales de la presente invención pueden incluir cualesquiera excipientes farmacéuticos deseados, conocidos para los expertos en la materia. Las formas de dosificación orales pueden proporcionar una liberación inmediata del agonista opioide y/o una liberación controlada del agonista opioide.

25 **[0049]** Las formas de dosificación resistentes al abuso de la presente invención son útiles en relación con formas de dosificación de liberación controlada que comprendan una dosis de agonista opioide destinada a ser liberada a lo largo de un periodo de tiempo prolongado. Los consumidores abusivos de drogas pueden coger dichos productos de liberación controlada y machacar, moler, someter a extracción o dañar de otro modo el producto con la intención de liberar todo el contenido de la forma de dosificación para una absorción inmediata. Puesto que la manipulación indebida de la forma de dosificación de la invención da como resultado que el antagonista opioide también quede disponible para la absorción, la presente invención proporciona unos medios para frustrar dicho abuso.

30 **[0050]** La invención también va dirigida a un método de tratamiento del dolor con una forma de dosificación dada a conocer en la presente. El método puede comprender proporcionar una forma de dosificación oral que contenga un agonista opioide en una forma liberable y un antagonista secuestrado según se da a conocer en la presente y administrar oralmente la forma de dosificación oral intacta a un mamífero (por ejemplo, un humano) que tenga necesidad de dicho tratamiento.

35 **[0051]** En ciertas realizaciones, la invención va dirigida además a métodos para preparar las formas de dosificación orales dadas a conocer en la presente. En ciertas realizaciones, la invención comprende un método de preparación de una forma de dosificación oral que comprende preparar mediante extrusión una pluralidad de partículas que comprenden un antagonista opioide dispersado en una matriz que comprende un material hidrófobo; y disponer una capa que comprende un material hidrófobo en torno a las partículas extruidas, en donde la matriz y la capa sirven para secuestrar el antagonista cuando la forma de dosificación se administra intacta. El método puede comprender además combinar el antagonista secuestrado con una forma liberable (por ejemplo liberación controlada) de un agonista opioide de una manera que mantenga la integridad del antagonista secuestrado. En todas las realizaciones de la invención, el material hidrófobo de la matriz puede ser o no el mismo que el material hidrófobo de la capa.

40 **[0052]** A pesar de que las realizaciones preferidas de la invención comprenden un antagonista opioide en una forma que evita completamente la liberación del antagonista opioide, la invención también incluye un antagonista en una forma sustancialmente no liberable. Las expresiones "sustancialmente no liberado" y "sustancialmente no liberable" se refieren al antagonista que podría liberarse en una cantidad pequeña, siempre que la cantidad liberada no afecte o no afecte significativamente a la eficacia analgésica cuando la forma de dosificación se administra oralmente a humanos según se desee.

45 **[0053]** En las partículas de antagonista secuestrado existen varias posibilidades según la presente invención. En primer lugar, la matriz es capaz de secuestrar el antagonista en parte sin la capa y la capa potencia el secuestro. En segundo lugar, la capa es capaz de secuestrar el antagonista en parte sin la matriz, y la matriz potencia el secuestro. En tercer lugar, la matriz es incapaz de secuestrar el antagonista sin la capa, la capa es incapaz de secuestrar el antagonista sin la matriz, y la matriz y la capa conjuntamente son capaces de secuestrar el antagonista (por ejemplo, la matriz y la capa son cada una de ellas capaces de proporcionar una liberación controlada del antagonista individualmente, pero la matriz y la capa conjuntamente en la misma forma de dosificación secuestran el antagonista). En las posibilidades primera y segunda, la matriz y/o la capa potencian el secuestro al ser capaces de proporcionar una liberación controlada del antagonista individualmente.

50 **[0054]** En ciertas realizaciones preferidas de la invención, la forma sustancialmente no liberable del antagonista es resistente a laxantes (por ejemplo, el aceite mineral) que se usan para gestionar el tránsito colónico retardado y es

resistente a estados aclorhídricos.

5 [0055] En realizaciones preferidas de la presente invención, la forma sustancialmente no liberable del antagonista opioide es vulnerable a manipulación indebida mecánica, térmica y/o química, por ejemplo, la manipulación indebida por medio de machacadura, cizalladura, molienda, masticamiento y/o disolución en un disolvente en combinación con calentamiento (por ejemplo, mayor que aproximadamente 45°C) de la forma de dosificación oral. Cuando la forma sustancialmente no liberable del antagonista opioide se manipula indebidamente, se pone en compromiso su integridad, y el antagonista opioide quedará disponible para liberación inmediata, y con ello se bloquea al menos parcialmente y con preferencia sustancialmente el efecto del agonista opioide. Así, cuando la forma de dosificación oral que comprende el agonista opioide y el antagonista opioide se mastica, machaca, muele o disuelve y se calienta en un disolvente, y se administra oralmente, intranasalmente, parenteralmente y/o sublingualmente, se reduce o elimina el efecto analgésico y/o eufórico del opioide.

10 [0056] La presente invención va dirigida además a un método de reducción del potencial de abuso de un agonista opioide en una forma de dosificación oral. El método comprende proporcionar el agonista opioide en una forma de dosificación oral según se ha descrito en la presente.

15 [0057] La expresión "eficacia analgésica" se define a efectos de la presente invención como una reducción satisfactoria o una eliminación del dolor, junto con un nivel tolerable de efectos secundarios, según determine el paciente humano.

20 [0058] La frase "que no bloquea sustancialmente el efecto analgésico de un agonista opioide" a efectos de la presente invención significa que el antagonista opioide no bloquea los efectos del agonista opioide en grado suficiente para hacer que la forma de dosificación resulte terapéuticamente menos eficaz para proporcionar analgesia.

25 [0059] La expresión "manipulación indebida" significa toda manipulación por medios mecánicos, térmicos y/o químicos que modifique las propiedades físicas de una forma de dosificación intacta con el fin de liberar al menos una parte del agonista opioide para una liberación más rápida o inmediata, o de conseguir que el agonista opioide quede disponible para una administración inapropiada (por ejemplo, una administración parenteral). La manipulación indebida con la forma de dosificación intacta puede ser por ejemplo por medio de machacadura, cizalladura, molienda, masticación, disolución en un disolvente, calentamiento (por ejemplo, mayor que aproximadamente 45°C), o cualquier combinación de los mismos que alcance esta finalidad.

30 [0060] En ciertas realizaciones, la manipulación indebida de la forma de dosificación puede consistir en machacarla hasta obtener un polvo con un mortero y una mano de mortero. En otras realizaciones la manipulación indebida puede hacerse mediante un machacador de píldoras de tipo tapón de rosca o bien usando dos cucharas de acero inoxidable.

35 [0061] En ciertas realizaciones que utilizan un mortero y una mano de mortero, para simular la masticación puede llevarse a cabo una machacadura. Por ejemplo, tres golpes con la mano de mortero pueden simular una ligera masticación, seis golpes con la mano de mortero pueden simular una masticación moderada, y doce golpes con la mano de mortero pueden simular una masticación a fondo. En ciertas realizaciones, el mortero y la mano de mortero pueden utilizarse para machacar la forma de dosificación para reducirla a polvo, con por ejemplo 24, 50, 500 o 600 golpes de la mano de mortero.

40 [0062] En ciertas realizaciones en las que se utiliza un machacador de píldoras de tipo tapón de rosca, la forma de dosificación se coloca en el machacador y se gira el tapón de rosca para machacar la forma de dosificación. Entonces el tapón se afloja, se golpea ligeramente el machacador sobre una superficie dura y se repite la machacadura dos veces más.

45 [0063] En ciertas realizaciones en las que se utilizan cucharas de acero inoxidable, la forma de dosificación se coloca en una cuchara, se coloca una segunda cuchara sobre la primera cuchara y se machaca la forma de dosificación entre las cucharas usando la presión de la mano.

50 [0064] La expresión "la capa está sustancialmente desprovista de antagonista" significa que la capa no contiene antagonista opioide, exceptuando posiblemente pequeñas cantidades que puedan migrar desde el componente extruido.

55 [0065] La expresión "que bloquea al menos parcialmente el efecto opioide" se define a efectos de la presente invención en el sentido de significar que el antagonista opioide bloquea al menos significativamente el efecto eufórico del agonista opioide.

60 [0066] La expresión "liberación controlada" según se aplica al agonista opioide se define a efectos de la presente invención como la liberación del fármaco desde la formulación a una velocidad que proporcionará una mayor duración de la acción que una dosis única de la formulación normal (es decir, liberación inmediata). Por ejemplo, una formulación oral de liberación inmediata típica puede liberar el fármaco por ejemplo a lo largo de un intervalo de 1 hora, en comparación con una formulación oral de liberación controlada, que puede liberar el fármaco por ejemplo a lo largo de un intervalo de 4 a 24 horas.

5 [0067] A efectos de la presente invención, la expresión "agonista opioide" es intercambiable con la expresión "opioide" o "analgésico opioide" e incluye un agonista o combinaciones de más de un agonista opioide, y también incluye el uso de la base del opioide, agonistas-antagonistas mixtos, agonistas parciales, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, estereoisómeros de los mismos, éteres de los mismos, ésteres de los mismos, y mezclas de cualquiera de los anteriores.

10 [0068] A efectos de la presente invención, la expresión "antagonista opioide" incluirá un antagonista y combinaciones de más de un antagonista, y también incluirá el uso de la base, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, estereoisómeros de los mismos, éteres de los mismos, ésteres de los mismos, y mezclas de cualquiera de los anteriores.

15 [0069] La invención dada a conocer en el presente documento pretende abarcar el uso de todas las sales farmacéuticamente aceptables de la misma de los agonistas y antagonistas opioides dados a conocer. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otras, sales metálicas tales como sal de sodio, sal de potasio, sal de cesio y similares; metales alcalino térreos tales como sal de calcio, sal de magnesio y similares; sales de aminas orgánicas tales como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de dicitclohexilamina, sal de N,N'-dibenciletilendiamina y similares; sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato y similares; sales de ácidos orgánicos tales como formiato, acetato, trifluoroacetato, maleato, tartrato y similares; sulfonatos tales como metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluensulfonato, y similares; sales de aminoácidos tales como arginato, asparginato, glutamato y similares.

25 [0070] Algunos de los agonistas y antagonistas opioides usados según la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden dar origen a enantiómeros, diaestereómeros, u otras formas estereoisoméricas. La presente invención pretende abarcar también el uso de todas estas posibles formas así como sus formas racémicas y resueltas y mezclas de las mismas. Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, se pretende incluir isómeros geométricos tanto E como Z. Todos los tautómeros están destinados a quedar abarcados también por la presente invención.

30 [0071] El término "capa" significa un material dispuesto en torno a una partícula (que se puede incluir a sí misma y una o más capas intermedias opcionales, tales como por ejemplo, un recubrimiento sellador) que se puede aplicar por ejemplo como un recubrimiento. El recubrimiento por capas de sustratos puede llevarse a cabo por procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, recubrimiento por pulverización, inmersión o recubrimiento en bañadora.

35 [0072] La expresión "dispuesto en torno a" significa que el material que se dispone en torno a la partícula cubre al menos una parte de la partícula, con o sin una capa o capas intermedias entre la sustancia y la partícula. En ciertas realizaciones, el material cubre completamente la partícula.

40 [0073] Tal como se usa en el presente documento, el término "estereoisómeros" es un término general para todos los isómeros de moléculas individuales que difieren únicamente en la orientación de sus átomos en el espacio. Incluye enantiómeros e isómeros de compuestos con más de un centro quiral que no sean imágenes especulares entre sí (diaestereómeros).

[0074] La expresión "centro quiral" se refiere a un átomo de carbono al que están unidos cuatro grupos diferentes.

45 [0075] El término "enantiómero" o "enantiomérico" se refiere a una molécula que es no superponible sobre su imagen especular y por lo tanto ópticamente activa en la que el enantiómero hace girar el plano de luz polarizada en una dirección y su imagen especular hace girar el plano de luz polarizada en la dirección opuesta.

50 [0076] El término "racémica" se refiere a una mezcla de partes iguales de enantiómeros y que es ópticamente inactiva.

[0077] El término "resolución" se refiere a la separación o concentración o depleción de una de las dos formas enantioméricas de una molécula.

55 [0078] La expresión "X% del peso de las partículas" o "ganancia de peso de un X%" con respecto al material hidrófobo que se dispone en torno a las partículas de la presente invención significa que el material hidrófobo se mide como % en peso de la partícula, y no como un % en peso de la partícula recubierta con capas total. Por ejemplo, 100 mg de partículas no recubiertas con capas que posteriormente se han recubierto con capas hasta una ganancia de peso de un 10% tendrán 10 mg de material hidrófobo en la capa.

60 [0079] El término "diámetro" significa el diámetro en sección transversal de las partículas, que depende en gran medida del diámetro del orificio que se use en el proceso de extrusión.

[0080] El término "longitud" significa la longitud de las partículas extruidas, que en gran medida depende del intervalo de corte del cordón extruido.

65 [0081] La expresión "producto farmacéutico" significa una forma de dosificación adecuada para la administración o un componente de una forma de dosificación.



**Breve descripción de los dibujos**

5 [0082] La Figura 1 es una representación gráfica de la concentración en plasma con respecto al tiempo para los MEMs de HCl de naltrexona intactos (íntegros), los MEMs de HCl de naltrexona machacados (molidos) y la forma de dosificación de comprimido de HCl de naltrexona de liberación inmediata (IR NTX) del Ejemplo 1.

[0083] La Figura 2 es una representación gráfica de los datos de las curvas de concentraciones de naltrexona (pg/ml) con respecto al tiempo para el Ejemplo 5.

10 [0084] La Figura 3 es una representación gráfica de los datos de las curvas de concentraciones de naltrexona (pg/ml) con respecto al tiempo para el Ejemplo 13A.

[0085] La Figura 4 es una representación gráfica de los datos de las curvas de concentraciones de naltrexona (pg/ml) con respecto al tiempo para el Ejemplo 13B.

15

**Descripción detallada**

20 [0086] La presente invención está basada en la observación de que las partículas de antagonista opioide secuestrado se pueden mejorar recubriendo partículas de antagonista opioide extruidas, con un recubrimiento que reduce adicionalmente la "fuga" del antagonista desde la forma intacta al tener lugar una exposición a un fluido del entorno. Gracias a la presente invención, cuando el antagonista secuestrado se combina con un agonista opioide, preferiblemente se libera sólo una cantidad insignificante de antagonista (es decir, una cantidad que no afecta a la analgesia proporcionada por el agonista) bajo las condiciones de uso prescritas. Con la máxima preferencia, bajo las condiciones de uso prescritas no se libera ninguna cantidad o ninguna cantidad medible de antagonista.

25

[0087] En ciertas realizaciones, la presente invención incluye una forma de dosificación oral que comprende una pluralidad de partículas que comprenden una cantidad oral y terapéuticamente eficaz de un agonista opioide en combinación con una pluralidad de partículas secuestradas extruidas que comprenden un antagonista opioide en una cantidad para al menos bloquear sustancialmente los efectos del agonista opioide si la forma de dosificación es objeto de manipulación indebida. Preferiblemente, la pluralidad de partículas farmacéuticamente aceptables que comprenden el antagonista opioide y la pluralidad de partículas farmacéuticamente aceptables que comprenden el agonista opioide son visualmente similares, y con la máxima preferencia son visualmente indistinguibles.

30

[0088] En ciertas realizaciones, la relación del agonista opioide con respecto al antagonista opioide es tal que cuando la forma de dosificación oral es objeto de manipulación indebida para comprometer la integridad de las partículas que comprenden el antagonista opioide, se liberaría una cantidad del antagonista que reduciría o eliminaría sustancialmente el efecto eufórico del agonista opioide cuando el mismo se administra a un sujeto humano por vía oral, parenteral, intranasal y/o sublingual.

35

[0089] Por ejemplo, en ciertas realizaciones preferidas de la invención, el efecto eufórico del agonista opioide se reduciría o eliminaría sustancialmente por el antagonista opioide cuando la forma de dosificación se usase indebidamente por vía parenteral y/o sublingual. En ciertas realizaciones, cuando la forma de dosificación se mastica, machaca o disuelve y se calienta en un disolvente, y se administra oralmente, intranasalmente, parenteralmente y/o sublingualmente, el efecto analgésico o eufórico del opioide se reduce o elimina sustancialmente debido a la liberación del antagonista opioide. En ciertas realizaciones, el efecto del fármaco opioide es al menos parcialmente bloqueado por el antagonista opioide. En otras ciertas realizaciones, el efecto del fármaco opioide es sustancialmente bloqueado por el antagonista opioide. En otras ciertas realizaciones, el efecto del fármaco opioide es completamente bloqueado por el antagonista opioide.

45

[0090] Puesto que la forma de dosificación oral intacta de la presente invención, cuando se administra correctamente según lo previsto, no libera sustancialmente el antagonista opioide, la cantidad del antagonista puede variarse más ampliamente que si el antagonista opioide estuviera disponible para ser liberado al sistema GI tras administración oral.

50

[0091] El antagonista opioide en una forma secuestrada comprende una pluralidad de partículas extruidas que comprenden un antagonista opioide dispersado en una matriz, con una capa dispuesta en torno a cada una de las partículas, en donde la matriz y la capa convierten al antagonista en sustancialmente no liberable. En una realización, la capa comprende un material hidrófobo farmacéuticamente aceptable. En otra realización la matriz comprende un material hidrófobo farmacéuticamente aceptable. En otra realización, tanto la matriz como la capa comprenden un material hidrófobo farmacéuticamente aceptable. El material hidrófobo de la matriz puede ser el mismo que el material hidrófobo de la capa, o distinto de éste. El material hidrófobo está preferiblemente en una cantidad tal que el antagonista no se libera o sustancialmente no se libera desde la matriz recubierta, y por consiguiente no queda disponible o no queda sustancialmente disponible para ser absorbido durante el tránsito de la forma de dosificación oral a través del sistema GI.

60

[0092] En ciertas realizaciones preferidas de la presente invención, el antagonista opioide se dispersa en una matriz mediante extrusión por fusión, en donde la matriz comprende uno o más materiales hidrófobos farmacéuticamente aceptables.

65

5 **[0093]** En ciertas realizaciones de la invención, las partículas que contienen agonista opioide son multiparticulados matriciales extruidos de liberación controlada. Se ha observado en ciertas realizaciones que cuando los multiparticulados matriciales extruidos de liberación controlada son objeto de manipulación indebida en un intento de hacer que el agonista opioide quede disponible para liberación inmediata, tan sólo una parte del agonista es liberada para liberación inmediata. En ciertas realizaciones, el porcentaje en peso de agonista liberado desde la forma de dosificación extruida tras la manipulación indebida basándose en una disolución a 1 hora de la forma de dosificación en 700 ml de SGF usando un aparato USP Tipo II (de paletas) a 50 rpm a 37 grados C es de menos de un 50%, menos de un 40% o menos de un 35%.

10 **[0094]** Puesto que solamente una parte del antagonista opioide puede ser liberada para liberación inmediata desde multiparticulados matriciales al tener lugar una manipulación indebida, el antagonista puede ser incluido en una carga mayor con el fin de garantizar que al tener lugar una manipulación indebida se libere una cantidad necesaria para la finalidad perseguida de la invención. Por ejemplo, si una realización de la invención libera un 50% del antagonista al efectuarse una manipulación indebida, la forma de dosificación puede formularse con una carga de 4 mg de antagonista si se requiere que sean liberados 2 mg de antagonista al tener lugar la manipulación indebida. Puesto que las formas de dosificación orales de la presente invención no producen ninguna liberación o sustancialmente ninguna liberación del antagonista al efectuarse la administración de una forma de dosificación intacta, la carga elevada de antagonista no dará como resultado una liberación, desde la forma de dosificación intacta, de una cantidad de antagonista que interfiera con la eficacia analgésica del agonista.

25 **[0095]** Los materiales destinados a ser usados en las matrices extruidas de la presente invención incluyen, por ejemplo y sin carácter limitativo, materiales hidrófilos y/o hidrófobos, tales como gomas, éteres de celulosa, resinas acrílicas, materiales derivados de proteínas; hidrocarburos sustituidos o no sustituidos digeribles de cadena larga (C<sub>8</sub>-C<sub>50</sub>, especialmente C<sub>12</sub>-C<sub>40</sub>), tales como ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres glicéricos de ácidos grasos, aceites y ceras minerales y vegetales (naturales y sintéticos) y alcohol estearílico; y polialquilenglicoles. Las matrices pueden contener entre un 1% y un 80% (en peso) de al menos un material hidrófilo o preferiblemente al menos un material hidrófobo.

30 **[0096]** Cuando la matriz extruida comprende un material hidrófobo, el material hidrófobo es cualquier material hidrófobo que sea útil para esta finalidad, pero es preferiblemente seleccionado del grupo consistente en alquilcelulosas, polímeros y copolímeros de ácido acrílico y metacrílico, goma laca, ceína, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado o mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones preferidas de la presente invención, el material hidrófobo es un polímero acrílico farmacéuticamente aceptable, incluyendo, aunque sin carácter limitativo, cualquiera de copolímeros de ácido acrílico y ácido 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 y ácido metacrílico, poli(metacrilato de metilo), (anhídrido) de poli(ácido metacrílico), polimetacrilato, poli(acrilamida), poli(anhídrido de ácido metacrílico), y copolímeros de metacrilato de glicidilo.

40 **[0097]** Los polímeros acrílicos que son útiles en la presente invención incluyen, aunque sin carácter limitativo, resinas acrílicas que comprenden copolímeros sintetizados a partir de ésteres de ácido acrílico y metacrílico (por ejemplo el copolímero de éster alquílico inferior de ácido acrílico y éster alquílico inferior de ácido metacrílico) que contienen aproximadamente de 0,02 a 0,03 moles de un grupo tri(alquil inferior)amonio por mol de los monómeros acrílicos y metacrílicos usados. Un ejemplo de una resina acrílica adecuada es un polímero fabricado por Rohm Pharma GmbH y vendido bajo la marca comercial Eudragit<sup>®</sup> RS. Se prefiere Eudragit<sup>®</sup> RS30D. Eudragit<sup>®</sup> RS es un copolímero insoluble en agua de acrilato de etilo (EA), metacrilato de metilo (MM) y cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo (TAM) en el cual la relación molar de TAM con respecto a los restantes componentes (EA y MM) es de 1:40. Las resinas acrílicas tales como Eudragit<sup>®</sup> RS pueden ser usadas en forma de una suspensión acuosa.

50 **[0098]** En otras realizaciones, el material hidrófobo se selecciona de materiales tales como una o varias hidroxialquilcelulosas tales como hidroxipropilmetilcelulosa.

55 **[0099]** En ciertas realizaciones, los materiales hidrófobos que son útiles en la invención tienen un punto de fusión de aproximadamente 30° a aproximadamente 200°C, o de aproximadamente 45° a aproximadamente 90°C.

60 **[0100]** En ciertas realizaciones, el material hidrófobo comprende ceras naturales o sintéticas, alcoholes grasos (tales como alcohol laurílico, miristílico, estearílico, cetílico o cetoestearílico), ácidos grasos, incluyendo, aunque sin carácter limitativo, ésteres de ácidos grasos, glicéridos de ácidos grasos (mono-, di- y triglicéridos), grasas hidrogenadas, hidrocarburos, ceras normales, ácido esteárico, alcohol estearílico y materiales hidrófobos e hidrófilos que tienen esqueletos estructurales de hidrocarburos. Las ceras adecuadas incluyen, por ejemplo, cera de abeja, *glycowax*, cera de ricino (*castor wax*) y cera carnauba. A efectos de la presente invención, una sustancia de tipo cera se define como cualquier material que es normalmente sólido a temperatura ambiente y tiene un punto de fusión de aproximadamente 30° a aproximadamente 100°C.

65 **[0101]** En ciertas realizaciones, el material hidrófobo comprende un polímero de celulosa seleccionado del grupo consistente en etilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa (de peso molecular inferior, mediano o superior),

acetato propionato de celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato ftalato de celulosa y triacetato de celulosa. Un ejemplo de etilcelulosa es aquel que tiene un contenido de etoxi de un 44 a un 55%. La etilcelulosa se puede usar en forma de una solución alcohólica. En ciertas otras realizaciones, el material hidrófobo comprende ácido poliláctico, ácido poliglicólico o un co-polímero de ácido poliláctico y poliglicólico.

5

**[0102]** En ciertas realizaciones, el material hidrófobo comprende un polímero de celulosa seleccionado del grupo consistente en éter de celulosa, éster de celulosa, éster éter de celulosa, y celulosa. En ciertas realizaciones, los polímeros celulósicos tienen un grado de sustitución, D.S., en la unidad de anhidroglucosa, mayor que cero y hasta 3 inclusive. Con la expresión grado de sustitución se pretende significar el número medio de grupos hidroxilo presentes en la unidad de anhidroglucosa que comprende el polímero de celulosa y que son sustituidos por un grupo sustituyente. Materiales representativos incluyen un polímero seleccionado del grupo consistente en acilato de celulosa, diacilato de celulosa, triacilato de celulosa, acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, alcanilatos de mono, di y tricelulosa, aroilatos de mono, di, y tricelulosa, y alquenilatos de mono, di, y tricelulosa. Polímeros ilustrativos incluyen acetato de celulosa que tiene un D.S. de hasta 1 y un contenido de acetilo de hasta el 21 %; acetato de celulosa que tiene un contenido de acetilo de hasta entre el 32 y el 39,8 %; acetato de celulosa que tiene un D.S. de entre 1 y 2 y un contenido de acetilo de entre 21 y 35 %; acetato de celulosa que tiene un D.S. de entre 2 y 3 y un contenido de acetilo de entre 35 y 44,8 %.

10

15

20

25

**[0103]** Polímeros celulósicos específicos incluyen propionato de celulosa que tiene un D.S. de 1,8, un contenido de propilo de entre 39,2 y 45 % y un contenido de hidroxilo de entre 2,8 y 5,4 %; acetato butirato de celulosa que tiene un D.S. de 1,8, un contenido de acetilo de entre 13 y 15 % y un contenido de butirilo de entre 34 y 39 %; acetato butirato de celulosa que tiene un contenido de acetilo de entre 2 y 29 %, un contenido de butirilo de entre 17 y 53 % y un contenido de hidroxilo de entre 0,5 y 4,7 %; triacilato de celulosa que tiene un D.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 que tienen un D.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.

30

**[0104]** Polímeros de celulosa adicionales incluyen acetaldehído acetato de dimetil celulosa, acetato etilcarbamato de celulosa, acetato metilcarbamato de celulosa, y acetato de celulosa acetato de dimetilaminocelulosa.

35

**[0105]** En ciertas realizaciones, el material hidrófobo farmacéuticamente aceptable incluye un polímero biodegradable que comprende un copolímero de ácido láctico y glicólico ("PLGA"), poliláctido, poliglicólido, polianhídrido, poliortoéster, policaprolactona, polifosfaceno, polisacárido, polímero proteico, poliéster, polidioxanona, poligluconato, copolímeros de ácido poliláctico-óxido de polietileno, poli(hidroxibutirato), polifosfoéster o una combinación o mezcla de cualquiera de los anteriores.

40

**[0106]** En ciertas realizaciones, el polímero biodegradable comprende un PLGA, que tiene un peso molecular de entre aproximadamente 2.000 y aproximadamente 500.000 daltons. La relación de ácido láctico con respecto a ácido glicólico está entre aproximadamente 100:0 y aproximadamente 25:75, prefiriéndose la relación de ácido láctico con respecto a ácido glicólico de aproximadamente 65:35.

45

**[0107]** Se puede preparar PLGA mediante el procedimiento que se expone en la patente U.S. n.º 4.293.539 (Ludwig et al.), cuya exposición se incorpora a la presente en su totalidad a título de referencia. En pocas palabras, Ludwig prepara el copolímero mediante condensación de ácido láctico y ácido glicólico en presencia de un catalizador de polimerización fácilmente extraíble (por ejemplo, una resina de intercambio iónico de ácido fuerte tal como Dowex HCR-W2-H). La cantidad de catalizador no es crítica para la polimerización, aunque típicamente está entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 20 partes en peso con respecto al peso total de ácido láctico y ácido glicólico combinados. La reacción de polimerización se puede efectuar sin disolventes a una temperatura de entre aproximadamente 100 °C y aproximadamente 250 °C durante entre aproximadamente 48 y aproximadamente 96 horas, preferentemente bajo una presión reducida para facilitar la extracción de agua y subproductos. A continuación se recupera el PLGA filtrando la mezcla de la reacción fundida en un disolvente orgánico tal como diclorometano o acetona y a continuación filtrando para eliminar el catalizador.

55

**[0108]** En ciertas realizaciones preferidas, en la matriz extruida se incluye una combinación de dos o más materiales hidrófobos. Si se incluyen dos o más materiales hidrófobos, al menos un material hidrófobo se selecciona preferiblemente de entre ceras naturales y sintéticas, ácidos grasos, alcoholes grasos y mezclas de los mismos. Los ejemplos incluyen, aunque sin carácter limitativo, cera de abejas, cera carnauba, ácido esteárico y alcohol estearílico.

60

**[0109]** Cuando el material hidrófobo es un hidrocarburo, el hidrocarburo preferiblemente tiene un punto de fusión de entre 25° y 90°C. De los materiales de hidrocarburo de cadena larga se prefieren los alcoholes grasos (alifáticos). La matriz puede contener hasta un 60% (en peso) de al menos un hidrocarburo de cadena larga, digerible.

65

**[0110]** En ciertas realizaciones preferidas, la matriz extruida contiene hasta un 60% (en peso) de al menos un polialquilenglicol.

**[0111]** Una matriz extruida adecuada comprende al menos una hidroxialquilcelulosa hidrosoluble, al menos un alcohol

alifático C<sub>12</sub>-C<sub>36</sub>, preferiblemente C<sub>14</sub>-C<sub>22</sub>, y opcionalmente al menos un polialquilenglicol. La hidroxialquilcelulosa es preferiblemente una hidroxialquil (C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>) celulosa, tal como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxietilcelulosa. La cantidad de la hidroxialquilcelulosa en la forma de dosificación oral vendrá determinada, entre otros aspectos, por la velocidad precisa de liberación del agente activo que se requiera. El alcohol alifático puede ser, por ejemplo, alcohol laurílico, alcohol mirístico o alcohol estearílico. Sin embargo, en realizaciones particularmente preferidas, el alcohol alifático es alcohol cetílico o alcohol cetosteárico. La cantidad del alcohol alifático en la forma de dosificación oral vendrá determinada, entre otros aspectos, por la velocidad precisa de liberación del agente activo que se requiera. También variará en función de si está presente un polialquilenglicol en la forma de dosificación oral. En ausencia de polialquilenglicol, la forma de dosificación oral preferiblemente contendrá entre aproximadamente un 20% y aproximadamente un 50% (en peso) del alcohol alifático. Cuando en la forma de dosificación oral está presente al menos un polialquilenglicol, el peso combinado del alcohol alifático y del polialquilenglicol preferiblemente constituye entre un 20% y un 50% (en peso) de la forma de dosificación total.

**[0112]** En una realización, la relación de la hidroxialquilcelulosa o resina acrílica con respecto al alcohol alifático/polialquilenglicol determina, en grado considerable, la velocidad de liberación del agente activo desde la formulación. Se prefiere una relación de la hidroxialquilcelulosa con respecto al alcohol alifático/polialquilenglicol de entre 1:2 y 1:4, prefiriéndose particularmente una relación de entre 1:3 y 1:4.

**[0113]** El polialquilenglicol puede ser, por ejemplo, polipropilenglicol o polietilenglicol. El peso molecular medio del polialquilenglicol es preferiblemente de entre aproximadamente 1.000 y aproximadamente 15.000, y en particular de entre aproximadamente 1.500 y aproximadamente 12.000.

**[0114]** Otra matriz extruida adecuada comprende una alquilcelulosa (especialmente etilcelulosa), un alcohol alifático C<sub>12</sub> a C<sub>36</sub>, y opcionalmente un polialquilenglicol.

**[0115]** Otra matriz extruida adecuada comprende un polímero acrílico (especialmente Eudragit<sup>®</sup> RSPO), un alcohol alifático C<sub>12</sub> a C<sub>36</sub>, y opcionalmente un polialquilenglicol.

**[0116]** En ciertas realizaciones preferidas, la matriz incluye una combinación de al menos dos materiales hidrófobos farmacéuticamente aceptables.

**[0117]** Tal como se ha dado a conocer anteriormente, la pluralidad de partículas extruidas que comprenden la matriz farmacéuticamente aceptable que comprende el antagonista opioide se recubre por capas con uno o más materiales hidrófobos que, además del material de la matriz, pueden proporcionar el secuestro del antagonista opioide. El material hidrófobo del recubrimiento puede ser seleccionado de entre cualesquiera de los mencionados anteriormente. En ciertas realizaciones preferidas, el material hidrófobo es un material o polímero celulósico, un polímero acrílico o una combinación de los mismos. Las expresiones "primer material hidrófobo", "segundo material hidrófobo" y "tercer material hidrófobo" pretenden significar, cada una de ellas, que abarcan uno o más materiales hidrófobos en por lo menos una dispersión parcial o en disposición laminar. Los materiales hidrófobos primero, segundo y tercero pueden ser iguales o distintos. En ciertas realizaciones, los materiales hidrófobos primero y segundo pueden ser el mismo; los materiales hidrófobos primero y tercero pueden ser el mismo; los materiales hidrófobos segundo y tercero pueden ser el mismo; o los materiales hidrófobos primero, segundo y tercero pueden ser el mismo.

**[0118]** En realizaciones con más de un material hidrófobo en la capa, los materiales hidrófobos pueden estar interdispersados o parcialmente interdispersados. Como alternativa, los materiales hidrófobos pueden estar en disposición laminar. Por ejemplo, una capa en una cantidad de un 25% del peso de las partículas puede tener un 15% de capa de etilcelulosa en peso de las partículas y un 10% de capa de polímero acrílico en peso de las partículas dispuesto en torno a la capa de etilcelulosa.

**[0119]** La composición de recubrimiento se puede aplicar pulverizándola sobre la pluralidad de partículas extruidas usando cualquier equipo adecuado de pulverización conocido en la técnica. Por ejemplo puede usarse un sistema de lecho fluidificado Wurster en el cual un chorro de aire, inyectado desde debajo, fluidifica el material recubierto y efectúa un secado mientras el recubrimiento se aplica por pulverización. El espesor del recubrimiento dependerá de las características de la composición de recubrimiento que se use en particular.

**[0120]** Los materiales hidrófobos que son adecuados para recubrir por capas las partículas extruidas de la presente invención incluyen materiales y polímeros celulósicos, incluyendo a alquilcelulosas. Un polímero alquilcelulósico preferido es la etilcelulosa, si bien pueden emplearse sin dificultad otros polímeros de celulosa y/o alquilcelulosa, ya sea en solitario o en combinación, en calidad de la totalidad o de parte de un recubrimiento hidrófobo según la invención.

**[0121]** Una dispersión acuosa de etilcelulosa disponible comercialmente es Aquacoat<sup>®</sup> (FMC Corp., Philadelphia, Pennsylvania, EE.UU.), que se prepara disolviendo la etilcelulosa en un disolvente orgánico inmiscible con agua y a continuación emulsionándola en agua en presencia de un surfactante y un estabilizador. Tras la homogeneización para generar gutículas submicrométricas, el disolvente orgánico se evapora al vacío para formar un pseudolátex.

**[0122]** Otra dispersión acuosa de etilcelulosa está disponible comercialmente como Surelease<sup>®</sup> (Colorcon, Inc., West Point, Pennsylvania, EE.UU.). Este producto se prepara incorporando plastificante a la dispersión durante el proceso de

fabricación. Una masa fundida de un polímero, plastificante (sebacato de dibutilo) y estabilizador (ácido oleico) se prepara en forma de una mezcla homogénea que a continuación se diluye con una solución alcalina para obtener una dispersión acuosa que se puede aplicar directamente sobre la pluralidad de partículas.

5 **[0123]** En otras realizaciones preferidas de la presente invención, el material hidrófobo de la capa es un polímero acrílico farmacéuticamente aceptable, incluyendo, aunque sin carácter limitativo, 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 ácido metacrílico y alquilamida, poli(metacrilato de metilo), polimetacrilato, copolímero de poli(metacrilato de metilo), poliacrilamida, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(anhídrido de ácido metacrílico), copolímeros de metacrilato de glicidilo y combinaciones de los mismos.

10 **[0124]** En ciertas realizaciones preferidas, el polímero acrílico está compuesto por uno o más copolímeros de amonio metacrilato. Los copolímeros de amonio metacrilato son bien conocidos en la técnica, y se describen en NF XVII como copolímeros totalmente polimerizados de ésteres de ácido acrílico y metacrílico con un bajo contenido de grupos amónicos cuaternarios.

15 **[0125]** En ciertas realizaciones preferidas puede ser necesario incorporar dos o más copolímeros de amonio metacrilato que tengan distintas propiedades físicas, tales como distintas relaciones molares de los grupos amónicos cuaternarios con respecto a los ésteres (met)acrílicos neutros.

20 **[0126]** En ciertas realizaciones, la capa acrílica comprende una mezcla de dos lacas de resina acrílica disponibles comercialmente en Rohm Pharma (Darmstadt, Alemania) bajo los nombres comerciales Eudragit<sup>®</sup> RL30D y Eudragit<sup>®</sup> RS30D, respectivamente. El Eudragit<sup>®</sup> RL30D y el Eudragit<sup>®</sup> RS30D son copolímeros de ésteres acrílicos y metacrílicos con un bajo contenido de grupos amonio cuaternario, siendo la relación molar de grupos amonio con respecto a los restantes ésteres (met)acrílicos neutros de 1:20 en el Eudragit<sup>®</sup> RL30D y de 1:40 en el Eudragit<sup>®</sup> RS30D. El peso molecular medio es de aproximadamente 150.000. Las designaciones de código RL (alta permeabilidad) y RS (baja permeabilidad) se refieren a las propiedades de permeabilidad de estos agentes. En ciertas realizaciones, el Eudragit<sup>®</sup> RS en la presente invención se selecciona del grupo consistente en Eudragit<sup>®</sup> RSPM, Eudragit<sup>®</sup> RSPO, Eudragit<sup>®</sup> RS100, Eudragit<sup>®</sup> RS12.5 y mezclas de los mismos. Los términos "Eudragit<sup>®</sup> RSPM" representan polvos generales no molidos de Eudragit<sup>®</sup> RS, los términos "Eudragit<sup>®</sup> RSPO" representan polvos molidos finos de Eudragit<sup>®</sup> RS, y los términos "Eudragit<sup>®</sup> RS 100" representan gránulos de Eudragit<sup>®</sup> RS, mientras que los términos "Eudragit<sup>®</sup> RS12.5" representan productos en forma de solución de Eudragit<sup>®</sup> RS en los cuales el Eudragit<sup>®</sup> RS está disuelto en un disolvente orgánico. En ciertas realizaciones, el Eudragit<sup>®</sup> RL destinado a ser usado en la presente invención se selecciona del grupo consistente en Eudragit<sup>®</sup> RLPM, Eudragit<sup>®</sup> RLPO, Eudragit<sup>®</sup> RL100, Eudragit<sup>®</sup> RL12.5 y mezclas de los mismos. Los términos "PM", "PO", "100" y "12.5" se definen tal como anteriormente con respecto al Eudragit<sup>®</sup> RS. También se usa en calidad de copolímero de amonio metacrilato de la presente invención la mezcla de la serie Eudragit<sup>®</sup> RS y la serie Eudragit<sup>®</sup> RL en cualquier relación.

30 **[0127]** Las dispersiones de Eudragit<sup>®</sup> RL/RS de la presente invención se pueden mezclar entre sí en cualquier relación deseada con el fin de obtener finalmente una formulación secuestrada que tenga un perfil de disolución deseable. Por ejemplo, pueden obtenerse formulaciones deseables a partir de un recubrimiento obtenido de un 100% de Eudragit<sup>®</sup> RL, un 50% de Eudragit<sup>®</sup> RL y un 50% de Eudragit<sup>®</sup> RS, y un 10% de Eudragit<sup>®</sup> RL:90% de Eudragit<sup>®</sup> RS. Naturalmente, los expertos en la materia reconocerán que también pueden usarse otros polímeros acrílicos, tales como por ejemplo Eudragit<sup>®</sup> L.

35 **[0128]** La capa se puede aplicar en forma de una solución o dispersión orgánica o acuosa. La capa se puede aplicar para obtener una ganancia de peso de aproximadamente un 2 a aproximadamente un 25% de la pluralidad de partículas farmacéuticamente aceptables que comprenden el antagonista opioide con el fin de obtener un secuestro deseado. Se describen detalladamente recubrimientos derivados de dispersiones acuosas por ejemplo en las patentes U.S. n.º 5.273.760 y 5.286.493. Otros ejemplos de recubrimientos que se pueden usar según la presente invención incluyen las patentes U.S. n.º 5.324.351, 5.356.467 y 5.472.712.

40 **[0129]** En ciertas realizaciones en las que la pluralidad de partículas extruidas que comprenden el antagonista opioide se recubren por capas con una dispersión acuosa de un material hidrófobo, la dispersión acuosa de material hidrófobo preferiblemente incluye una cantidad eficaz de plastificante.

45 **[0130]** En realizaciones de la presente invención en las que la capa se prepara a partir de una dispersión acuosa de un material hidrófobo, la inclusión de una cantidad eficaz de un plastificante en la dispersión acuosa mejorará adicionalmente las propiedades físicas de la capa. Por ejemplo, puesto que la etilcelulosa tiene una temperatura de transición vítrea relativamente alta y no forma películas flexibles bajo condiciones de recubrimiento normales, es preferible incorporar un plastificante a una solución de recubrimiento de etilcelulosa. Generalmente, la cantidad de plastificante que se incluye en una solución se basa en la concentración del agente filmógeno, por ejemplo en la mayoría de los casos de aproximadamente un 1 a aproximadamente un 50 por ciento en peso del agente filmógeno.

50 **[0131]** Entre los ejemplos de plastificantes adecuados para la etilcelulosa se incluyen plastificantes insolubles en agua tales como sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, citrato de trietilo, citrato de tributilo, y triacetina, aunque se pueden usar otros plastificantes insolubles en agua (tales como monoglicéridos acetilados, ésteres de ftalato, aceite de ricino,

etcétera). El citrato de trietilo es un plastificante especialmente preferido para dispersiones acuosas de etilcelulosa.

5 **[0132]** Entre los ejemplos de plastificantes potencialmente adecuados para los polímeros acrílicos de la presente invención se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, ésteres de ácido cítrico tales como citrato de trietilo NF XVI, citrato de tributilo, ftalato de dibutilo, y propilenglicol. Otros plastificantes que han demostrado ser adecuados para potenciar la elasticidad de las películas formadas a partir de películas acrílicas tales como soluciones de laca de Eudragit® RL/RS incluyen polietilenglicoles, ftalato de dietilo, aceite de ricino, y triacetina. El citrato de trietilo es un plastificante especialmente preferido para dispersiones acuosas de polímeros acrílicos.

10 **[0133]** El material hidrófobo plastificado se puede aplicar a la pluralidad de partículas farmacéuticamente aceptables que comprenden el antagonista opioide mediante pulverización, usando cualquier equipo de pulverización adecuado de los que son conocidos en la técnica. En un método preferido se usa un sistema de lecho fluidificado Wurster en el cual un chorro de aire inyectado desde debajo fluidifica el material del núcleo y efectúa un secado mientras el recubrimiento se aplica por pulverización.

15 **[0134]** Las soluciones de recubrimiento de la presente invención pueden comprender adicionalmente, además del material hidrófobo, del plastificante y del sistema disolvente (por ejemplo agua), un colorante para proporcionar elegancia y distinción del producto. Los agentes colorantes adecuados incluyen dispersiones de color basadas en alcohol o propilenglicol, lacas colorantes de aluminio molido y opacificantes tales como pigmentos de dióxido de titanio y óxido de hierro. Los agentes colorantes se pueden adicionar a una dispersión de material hidrófobo durante el proceso de recubrimiento. Como alternativa puede usarse cualquier otro método adecuado para dar color a las formulaciones de la presente invención. Por ejemplo, a las partículas recubiertas farmacéuticamente aceptables se les puede aplicar un recubrimiento de color tal como Opadry®.

25 **[0135]** En ciertas realizaciones puede usarse una pequeña cantidad de talco con el fin de reducir la tendencia de la dispersión acuosa a pegarse durante el procesado, y/o para que actúe como agente pulidor.

30 **[0136]** La pluralidad de partículas farmacéuticamente aceptables pueden comprender el agonista opioide dispersado en una matriz de liberación controlada que libere lentamente el agonista opioide de una manera controlada a lo largo de un periodo de tiempo, por ejemplo cuando se ingiere y se expone a fluido gástrico y a continuación a fluido intestinal. La matriz de las partículas preferiblemente proporciona la liberación controlada de agonista a lo largo de un periodo de aproximadamente 8 a aproximadamente 24 horas, preferiblemente de aproximadamente 12 a aproximadamente 24 horas. La matriz de liberación controlada para usar en las partículas que comprenden el agonista opioide puede incluir los materiales que se han descrito anteriormente con respecto a los materiales hidrófilos y/o hidrófobos (tales como gomas, éteres de celulosa, resinas acrílicas, materiales derivados de proteínas; hidrocarburos sustituidos o no sustituidos digeribles de cadena larga (C<sub>8</sub>-C<sub>50</sub>, especialmente C<sub>12</sub>-C<sub>40</sub>), tales como ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres glicerílicos de ácidos grasos, aceites y ceras minerales y vegetales (naturales y sintéticos) y alcohol estearílico; y polialquilenglicoles).

40 **[0137]** En ciertas realizaciones, las partículas que comprenden el agonista opioide pueden comprender una matriz de liberación inmediata con una capa de liberación controlada dispuesta sobre su superficie. La capa de liberación controlada puede incluir uno o más de los materiales hidrófobos anteriormente descritos.

45 **[0138]** En ciertas realizaciones, la pluralidad de partículas farmacéuticamente aceptables que comprenden el agonista opioide se recubren opcionalmente por capas con uno o más materiales adecuados para: (i) la regulación de la liberación del agonista opioide; (ii) la protección de la formulación, o (iii) proporcionar un recubrimiento virtualmente indistinguible del de las partículas recubiertas que comprenden el antagonista; o una combinación de (i), (ii) o (iii). Por ejemplo, en una realización se proporciona un recubrimiento para permitir una liberación o bien dependiente o bien independiente del pH, por ejemplo cuando se expone a fluido GI. Un recubrimiento dependiente del pH sirve para liberar el opioide en zonas deseadas del tracto GI, por ejemplo el estómago o el intestino delgado, de forma tal que se tiene un perfil de absorción que es capaz de proporcionar al menos aproximadamente ocho horas y con preferencia aproximadamente doce hasta aproximadamente veinticuatro horas de analgesia a un paciente. Cuando se desea una capa independiente del pH, la capa se diseña para lograr la liberación del opioide independientemente de los cambios de pH en el fluido del entorno, por ejemplo el tracto GI. Es también posible formular composiciones que liberen una parte de la dosis en una zona deseada del tracto GI, por ejemplo el estómago, y que liberen el resto de la dosis en otra zona del tracto GI, por ejemplo el intestino delgado.

60 **[0139]** En ciertas realizaciones, la pluralidad de partículas farmacéuticamente aceptables que contienen el agonista opioide o el antagonista opioide son sometidas a curado. Preferiblemente, las partículas son sometidas a curado hasta alcanzarse un punto final en el cual la pluralidad de partículas farmacéuticamente aceptables proporcionan una disolución (o no disolución) estable. El punto final de curado puede determinarse comparando el perfil (la curva) de disolución de la forma de dosificación inmediatamente después del curado con el perfil (la curva) de disolución de la forma de dosificación tras exposición a unas condiciones de almacenamiento acelerado de por ejemplo al menos un mes a una temperatura de 40°C y con una humedad relativa de un 75%. Se describen en detalle formulaciones sometidas a curado por ejemplo en las patentes U.S. n.º 5.273.760, 5.286.493, 5.500.227, 5.580.578, 5.639.476, 5.681.585 y 6.024.982. Otros ejemplos de formulaciones y recubrimientos de liberación controlada que pueden usarse según la presente invención incluyen los descritos en las patentes U.S. n.º 5.324.351, 5.356.467 y 5.472.712.

5 [0140] En ciertas realizaciones, la pluralidad de partículas farmacéuticamente aceptables que comprenden el agonista opiode y/o las partículas farmacéuticamente aceptables que comprenden el antagonista opiode se recubren con una película de un material que no afecta sustancialmente a la liberación del agonista opiode y/o del antagonista opiode desde las partículas farmacéuticamente aceptables. En ciertas realizaciones se aplica a la pluralidad de partículas farmacéuticamente aceptables un recubrimiento pelicular tal como Opadry®. En caso de que se proporcione, el recubrimiento pelicular se proporciona preferiblemente con el fin de reducir sustancialmente la aglomeración de las partículas o de ayudar a conseguir que las partículas que contienen agonista y antagonista sean difíciles de distinguir unas de otras. Preferiblemente, el recubrimiento pelicular de la presente invención debería ser capaz de producir una película resistente y continua que sea lisa y elegante, capaz de soportar pigmentos y otros aditivos de recubrimiento, atóxica, inerte y exenta de pegajosidad.

15 [0141] Además de los ingredientes anteriormente mencionados, cualesquiera de las partículas que comprenden el agonista opiode y las partículas que comprenden el antagonista o bien ambos grupos de partículas pueden contener también cantidades adecuadas de otros materiales, por ejemplo diluyentes, lubricantes, aglutinantes, adyuvantes de granulación, agentes esferonizantes, colorantes, saborizantes y deslizantes de los que son convencionales en la técnica farmacéutica. Las cantidades de estos materiales adicionales serán suficientes para proporcionar el efecto deseado a la formulación deseada.

20 [0142] Los ejemplos de lubricantes incluyen, aunque sin carácter limitativo, estearato de magnesio, estearato sódico, ácido esteárico, estearato cálcico, oleato de magnesio, ácido oleico, oleato potásico, ácido caprílico, estearil fumarato sódico y palmitato de magnesio.

25 [0143] Los aglutinantes adecuados tales como polímeros hidrosolubles de baja viscosidad serán bien conocidos para los expertos en la técnica farmacéutica. Sin embargo se prefiere la hidroxialquilcelulosa inferior hidrosoluble, tal como la hidroxipropilcelulosa.

30 [0144] Los colorantes pueden incluir dióxido de titanio y/o colorantes adecuados para alimentos tales como los conocidos como colorantes para comestibles, fármacos y cosméticos (*F. D. & C dyes*), y agentes colorantes naturales tales como extracto de piel de uva, polvo rojo de remolacha, betacaroteno, bija, carmín, cúrcuma, pimentón y combinaciones de cualesquiera de los anteriormente mencionados.

35 [0145] Los sabores que se incorporan en la composición pueden elegirse de entre aceites saborizantes sintéticos y sustancias aromáticas y/o aceites naturales saborizantes, extractos de hojas de plantas, flores, frutos y combinaciones de cualesquiera de los anteriormente mencionados.

[0146] Ejemplos específicos de vehículos, diluyentes, adyuvantes de granulación, deslizantes y otros excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden usarse para formular formas de dosificación orales están descritos en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986).

40 [0147] Puede usarse una serie de procesos para preparar las formas de dosificación de la presente invención siempre que las técnicas que se usen no dañen la integridad del antagonista secuestrado (por ejemplo cuando se combinen las partículas de antagonista con las partículas de agonista). Si se daña la integridad de las partículas con antagonista secuestrado, ello puede redundar en que sea liberada una cantidad de antagonista opiode tras la administración de una forma de dosificación intacta, lo cual compromete la eficacia del agonista.

45 [0148] Un proceso preferido para preparar partículas de la presente invención es mediante técnicas de extrusión por fusión o granulación por fusión. En general, las técnicas de granulación por fusión suponen fundir o reblandecer un material hidrófobo normalmente sólido, como por ejemplo una cera, e incorporar al mismo un fármaco reducido a polvo. En ciertas realizaciones puede añadirse al material hidrófobo fundido o reblandecido una sustancia hidrófoba adicional, como por ejemplo etilcelulosa o un polímero acrílico insoluble en agua.

50 [0149] El material hidrófobo adicional puede comprender una o varias sustancias termoplásticas de tipo cera. En ciertas realizaciones, las sustancias de tipo cera individuales que se incluyan en la formulación deberían ser sustancialmente no degradables e insolubles en los fluidos GI durante las fases de liberación iniciales. Pueden ser sustancias de tipo cera útiles las que tienen una solubilidad en agua de menos de aproximadamente 1:5.000 (peso/peso).

55 [0150] En ciertas realizaciones, la preparación de una matriz extruida por fusión adecuada según la presente invención puede incluir las etapas de mezclar el agonista opiode o el antagonista opiode junto con al menos uno o más materiales hidrófobos para así obtener una mezcla homogénea. La mezcla homogénea se calienta a continuación hasta una temperatura suficiente para al menos reblandecer la mezcla suficientemente para extruirla. La mezcla homogénea resultante a continuación se extruye, por ejemplo para formar cordones alargados. La masa extruida es preferiblemente enfriada y cortada en forma de multiparticulados (por ejemplo una pluralidad de partículas) por cualesquiera medios de los que son conocidos en la técnica. La masa extruida preferiblemente tiene un diámetro medio de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 12 mm, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2,5 mm, de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 6 mm, de 0,5 a aproximadamente 3 mm, de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 2 mm, o de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 2 mm.

**[0151]** Los materiales hidrófobos adecuados que son útiles para preparar la matriz extruida por fusión incluyen, aunque sin carácter limitativo, polímeros acrílicos, polímeros celulósicos y alcoholes alifáticos como los descritos anteriormente.

5 **[0152]** Un proceso opcional para preparar las extrusiones por fusión de la presente invención supone aportar de manera dosificada directamente a una extrusora un material hidrófobo, un agente terapéuticamente activo y un aglutinante opcional; mezclar y calentar los ingredientes para así formar una mezcla homogénea; extruir la mezcla homogénea para con ello formar cordones alargados; enfriar los cordones que contienen la mezcla homogénea; cortar los cordones en forma de partículas que tengan un tamaño de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 12 mm. En este aspecto de la invención se realiza un procedimiento de fabricación relativamente continuo.

10 **[0153]** El diámetro de la apertura o boca de salida de la extrusora puede ser ajustado para variar el grosor de los cordones extruidos. Además, la boca de salida de la extrusora no tiene que ser redonda, pudiendo ser oblonga, rectangular, etcétera. Los cordones que salen pueden ser reducidos a partículas usando un cortador de hilo caliente, una guillotina, etcétera

15 **[0154]** Las matrices extruidas por fusión pueden estar por ejemplo en forma de gránulos, esferoides o pellets, en función de la boca de salida de la extrusora. A efectos de la presente invención, las expresiones "matrices extruidas por fusión" y "sistema(s) de matriz extruida por fusión", "multiparticulados extruidos por fusión" y "partículas extruidas por fusión" se refieren todas ellas a una pluralidad de unidades, preferiblemente de tamaño y/o forma similares y que contienen uno o más agentes activos y uno o más excipientes, incluyendo preferiblemente un material hidrófobo como el aquí descrito. A este respecto, las matrices extruidas por fusión estarán dentro de un intervalo de tamaños de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 12 mm, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2,5 mm, de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 6 mm, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 mm, de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 2 mm, o de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 2 mm de diámetro y/o longitud. Debe entenderse además que las matrices extruidas por fusión pueden ser de cualquier forma geométrica dentro de este intervalo de tamaños. En ciertas realizaciones, la masa extruida se puede cortar a las longitudes deseadas y se puede dividir en dosis unitarias del antagonista opioide o agonista opioide sin necesidad de una etapa de esferonización.

20 **[0155]** En otras realizaciones de la invención, el material extruido por fusión es preparado sin la inclusión del agonista opioide y/o del antagonista opioide, que son añadidos a la masa extruida a continuación de ello. Tales formulaciones típicamente tendrán los fármacos mezclados junto con el material de matriz extruido, y se le daría a continuación a la mezcla la forma de multiparticulados por medios conocidos en la técnica. Tales formulaciones pueden ser ventajosas, por ejemplo, cuando el agonista opioide o el antagonista opioide que se incluye en la formulación es sensible a temperaturas que son necesarias para reblandecer el material o materiales hidrófobos.

30 **[0156]** En ciertas realizaciones un proceso para fabricar la pluralidad de partículas farmacéuticamente aceptables es el proceso de extrusión/esferonización. Para este proceso, el agonista opioide o antagonista opioide es amasado en húmedo con un aglutinante, extruido a través de una matriz o placa perforada, y colocado sobre un disco rotativo. La masa extruida preferiblemente se rompe en pedazos que son redondeados sobre el plato rotativo para así quedar en forma de esferas, esferoides o barras redondeadas. Un proceso y una composición preferidos para este método suponen usar agua para amasar en húmedo una mezcla que comprende por ejemplo de aproximadamente un 20% a un 75% de un derivado de celulosa mezclado con por ejemplo un porcentaje de aproximadamente un 80% a un 25% del agonista opioide o antagonista opioide.

35 **[0157]** En ciertas realizaciones un proceso para fabricar una pluralidad de partículas farmacéuticamente aceptables supone usar un disolvente orgánico para ayudar a efectuar la mezcla del antagonista o agonista opioide con el material de matriz. Esta técnica puede usarse cuando se desee utilizar un material de matriz con un punto de fusión de otro modo inadecuadamente alto, tal que, si el material fuese empleado en estado de fusión, ocasionaría la descomposición del fármaco o del material de matriz, o redundaría en una viscosidad en estado de fusión inaceptable, impidiendo con ello efectuar la mezcla del fármaco (por ejemplo del agonista opioide o del antagonista opioide) con el material de matriz. El fármaco y el material de matriz pueden ser combinados con una cantidad modesta de disolvente para así formar una pasta, y a continuación puede obligarse a ésta a pasar a través de un tamiz para así formar gránulos de los cuales a continuación se extrae el disolvente. Como alternativa, el fármaco y el material de matriz pueden ser combinados con disolvente suficiente para disolver completamente el material de matriz, y la solución resultante (que puede contener partículas sólidas de fármaco) puede ser secada por pulverización para así formar la pluralidad de partículas farmacéuticamente aceptables. Se prefiere esta técnica cuando el material de matriz es un polímero sintético de alto peso molecular tal como un éter de celulosa o éster de celulosa. Los disolventes que típicamente se emplean para el proceso incluyen acetona, etanol, isopropanol, acetato de etilo y mezclas de los mismos.

45 **[0158]** Como se ha expuesto anteriormente, la pluralidad de partículas extruidas que comprenden el antagonista opioide tienen dispuesta en torno a cada una de las partículas una capa que preferiblemente comprende un material hidrófobo. Preferiblemente, las partículas recubiertas con capa que comprenden el antagonista opioide reducen sustancialmente o impiden la liberación del antagonista opioide, mientras que las partículas farmacéuticamente aceptables que comprenden el agonista opioide preferiblemente proporcionan una liberación controlada del agonista opioide durante un periodo de tiempo de aproximadamente 8 a aproximadamente 24 horas o mayor, y con la máxima preferencia durante un periodo de tiempo de aproximadamente 12 a aproximadamente 24 horas.



**[0159]** En realizaciones preferidas, la capa dispuesta en torno a la matriz que contiene el antagonista es impermeable o sustancialmente impermeable al antagonista y es insoluble o sustancialmente insoluble en el sistema GI. Preferiblemente, cuando la forma de dosificación intacta de la presente invención es administrada oralmente a humanos, el antagonista opioide sustancialmente no es liberado, y por consiguiente no queda disponible para su absorción en el cuerpo. Así, el antagonista opioide, a pesar de estar presente en la forma de dosificación, no bloquea sustancialmente la eficacia analgésica del agonista opioide. Sin embargo, si la forma de dosificación oral de la presente invención es manipulada indebidamente, el antagonista opioide contenido en la misma sería liberado para así bloquear al menos parcialmente el efecto del agonista opioide. Este aspecto de la invención puede reducir el potencial de abuso o diversión del agonista opioide en la forma de dosificación oral. Por ejemplo, si una persona intenta abusar del fármaco contenido en la forma de dosificación oral de la presente invención por ejemplo masticándolo, machacándolo, moliéndolo o disolviéndolo en un disolvente con calor (por ejemplo a más de aproximadamente 45°C a aproximadamente 50°C), tanto la capa como la matriz resultarán dañadas y ya no servirán para secuestrar el antagonista opioide. Al procederse a la administración de una forma de dosificación manipulada indebidamente, el antagonista opioide será liberado y preferiblemente bloqueará de forma sustancial el efecto eufórico del agonista opioide.

**[0160]** La pluralidad de partículas farmacéuticamente aceptables (es decir, las partículas extruidas de antagonista opioide recubiertas con capas y las partículas de agonista opioide) de la presente invención son adicionalmente incorporadas a una forma de dosificación oral, opcionalmente con excipientes convencionales de los que son conocidos en la técnica.

**[0161]** En una realización preferida se preparan formas de dosificación orales de forma tal que incluyen dentro de una cápsula una cantidad eficaz de las partículas que contienen agonista opioide y de las partículas que contienen antagonista opioide. Por ejemplo, una pluralidad de las partículas farmacéuticamente aceptables pueden ponerse en una cápsula de gelatina en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis de liberación sostenida eficaz al ser ingeridas. La cápsula puede ser cerrada herméticamente, o bien puede no ser cerrada herméticamente para permitir un desparramamiento de las partículas.

**[0162]** En otra realización, una cantidad adecuada de las partículas que contienen antagonista y están recubiertas con capas es combinada con las partículas que contienen agonista opioide y comprimida en forma de un comprimido oral, sin alterar sustancialmente la integridad de la pluralidad de partículas farmacéuticamente aceptables.

**[0163]** En otra realización, una cantidad adecuada de las partículas que contienen antagonista y están recubiertas con capas es combinada con una formulación opioide (como por ejemplo una granulación de liberación sostenida) y comprimida en forma de un comprimido, en donde las partículas que contienen antagonista quedan embebidas en una matriz de agonista, sin alterar la integridad de la pluralidad de partículas farmacéuticamente aceptables.

**[0164]** Técnicas y composiciones para realizar comprimidos (por compresión y por moldeo), cápsulas (de gelatina dura y blanda) y píldoras están también descritas en Remington's Pharmaceutical Sciences (Arthur Osol, editor), 1553-1593 (1980).

**[0165]** En ciertas realizaciones, las formas de dosificación orales pueden también incluir una cantidad de un agonista opioide de liberación inmediata para un efecto terapéutico puntual. En ciertas realizaciones, un agonista opioide de liberación inmediata puede ser incorporado, por ejemplo en forma de pellets independientes dentro de una cápsula de gelatina, o bien se puede aplicar como recubrimiento sobre la superficie de las partículas con contenido de agonista tras la preparación de las formas de dosificación.

**[0166]** Las formulaciones de liberación controlada de la presente invención preferiblemente liberan lentamente el agonista opioide, por ejemplo al ser ingeridas y expuestas sucesivamente a fluidos gástricos y a continuación a fluidos intestinales. El perfil de liberación controlada de las formulaciones de la invención puede ser alterado por ejemplo variando la cantidad de retardante, es decir, de material hidrófobo, variando la cantidad de plastificante con respecto al material hidrófobo, mediante la inclusión de ingredientes o excipientes adicionales, variando el método de fabricación, etcétera.

**[0167]** En realizaciones preferidas, los agonistas opioides que son útiles en la presente invención incluyen, aunque sin carácter limitativo, alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, becitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, demitiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptacina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, etorfina, dihidroetorfina, fentanilo y derivados, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptacina, metazocina, metadona, metopon, morfina, mirofina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, nalbufeno, normorfina, norpipanona, opio, oxycodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, proheptacina, promedol, properidina, propoxifeno, sufentanilo, tilidina, tramadol, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de cualesquiera de los anteriores. En ciertas realizaciones, la cantidad del agonista opioide en la forma de dosificación puede ser de aproximadamente 75 ng a 750 mg.

5 **[0168]** En realizaciones preferidas, el antagonista opioide de la presente invención se selecciona de entre naltrexona, naloxona, nalmeveno, ciclazacina, levalorfan, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de cualesquiera de los anteriores. En ciertas realizaciones preferidas, el antagonista opioide es naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (como por ejemplo HCl de naltrexona). En ciertas realizaciones, la cantidad del antagonista opioide presente en una forma sustancialmente no liberable puede ser de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 15 mg, de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 10 mg, o de aproximadamente 4 mg a aproximadamente 10 mg o de aproximadamente 6 mg a aproximadamente 8 mg.

10 **[0169]** La naloxona es un antagonista opioide que está casi desprovisto de efectos agonistas. Dosis subcutáneas de hasta 12 mg de naloxona no producen efectos subjetivos discernibles, y 24 mg de naloxona ocasionan tan sólo ligera somnolencia. Las pequeñas dosis (de 0,4 a 0,8 mg) de naloxona administradas por vía intramuscular o intravenosa en el hombre evitan o invierten inmediatamente los efectos de un agonista opioide tipo morfina. Se ha descrito que un mg de naloxona administrado por vía intravenosa bloquea completamente el efecto de 25 mg de heroína. Los efectos de la naloxona se observan casi inmediatamente tras una administración intravenosa. El fármaco es absorbido tras administración oral, pero se ha descrito que es metabolizado pasando a una forma inactiva rápidamente en su primer paso por el hígado, de forma tal que se ha descrito que tiene una potencia sustancialmente inferior a la de cuando es administrado parenteralmente. Se ha descrito que una dosificación oral de más de 1 g es metabolizada casi completamente en menos de 24 horas. También se ha descrito que se absorbe un 25% de naloxona administrada sublingualmente. Weinberg, et al., Sublingual Absorption of selected Opioid Analgesics, Clin Pharmacol Ther. (1988); 44:335-340.

25 **[0170]** Otros antagonistas opioides, como por ejemplo la ciclazocina y la naltrexona, que tienen ambos sustituciones de ciclopropilmetilo en el nitrógeno, conservan gran parte de su eficacia por la ruta oral y sus tiempos de acción son mucho más largos, aproximándose a las 24 horas tras dosis orales.

30 **[0171]** En una realización preferida de la invención, el agonista opioide comprende oxicodona, hidrocodona, hidromorfona, morfina, oximorfona, codeína o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, y el antagonista opioide comprende naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y está presente en una cantidad de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 15 mg, en una cantidad de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 10 mg o de aproximadamente 6 mg a aproximadamente 8 mg.

35 **[0172]** En realizaciones en las cuales el agonista opioide comprende hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, las formas de dosificación orales de liberación sostenida pueden incluir dosis analgésicas de aproximadamente 8 mg a aproximadamente 50 mg de hidrocodona o sal de la misma por unidad de dosificación. En formas de dosificación orales de liberación sostenida en las que la hidromorfona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es el opioide terapéuticamente activo, la misma está incluida en una cantidad de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 64 mg de hidromorfona o sal de la misma. En otra realización, el agonista opioide comprende morfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y la forma de dosificación oral de liberación controlada de la presente invención incluye de aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 800 mg de morfina o sal de la misma. Todavía en otra realización, el agonista opioide comprende oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y la forma de dosificación oral de liberación controlada incluye de aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 800 mg de oxicodona o sal de la misma. En ciertas realizaciones preferidas, la forma de dosificación oral de liberación sostenida incluye aproximadamente 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg, 160 mg ó 320 mg de clorhidrato de oxicodona. Las formulaciones de oxicodona de liberación controlada son conocidas en la técnica. En ciertas realizaciones, el agonista opioide comprende tramadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y las formas de dosificación orales de liberación controlada pueden incluir de aproximadamente 25 mg a 800 mg de tramadol por unidad de dosificación. La forma de dosificación puede contener más de un agonista opioide para proporcionar un efecto terapéutico equivalente en comparación con un efecto terapéutico alcanzado por un único producto agonista. Como alternativa, la forma de dosificación puede contener cantidades equivalentes molares de otras sales de los agonistas opioides que son útiles en la presente invención.

55 **[0173]** En ciertas realizaciones se incluye un estabilizador en la forma de dosificación para impedir la degradación del antagonista opioide. En ciertas realizaciones, los estabilizadores a usar en la forma de dosificación incluyen por ejemplo y sin carácter limitativo, ácidos orgánicos, ácidos carboxílicos, sales ácidas de aminoácidos (como por ejemplo cisteína, L-cisteína, clorhidrato de cisteína, clorhidrato de glicina o diclorhidrato de cistina), metabisulfito sódico, ácido ascórbico y sus derivados, ácido málico, ácido isoascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido palmítico, carbonato sódico, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato cálcico, hidrogenofosfato de calcio, dióxido de azufre, sulfito sódico, bisulfato sódico, tocoferol, así como sus derivados hidrosolubles y liposolubles, tales como por ejemplo tocofersolán o acetato de tocoferol, sulfitos, bisulfitos y sulfitos de hidrógeno o metal alcalino, metal alcalino térreo y otros metales, ésteres de PHB, galatos, hidroxianisol butilado (BHA) o hidroxitolueno butilado (BHT), y 2,6-di-t-butil-.alfa.-dimetilamino-p-cresol, t-butilhidroquinona, di-t-amilhidroquinona, di-t-butilhidroquinona, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol, pirocatecol, pirogalol, propilo/galato, y ácido nordihidroguaiarético, así como ácidos grasos inferiores, ácidos frutales, ácidos fosfóricos, ácidos sórbicos y benzoicos así como sus sales, ésteres, derivados y compuestos isoméricos, palmitato de ascorbilo, lecitinas, derivados de benceno mono- y polihidroxilados, ácido etilendiamina-tetraacético y sus sales, ácido citracónico, conidendrina, carbonato de dietilo, metilendioxifenoles, cefalinas, ácido  $\alpha,\beta'$ -ditiopropiónico, bifenilo y otros

derivados de fenilo, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos.

5 **[0174]** La forma de dosificación oral de la presente invención puede adicionalmente incluir, además de un agonista y antagonista opioide, uno o más fármacos que pueden actuar o no sinérgicamente con los mismos. Así, en ciertas realizaciones puede incluirse en la forma de dosificación una combinación de dos agonistas opioides, además del antagonista opioide. Por ejemplo, la forma de dosificación puede incluir dos agonistas opioides que tengan distintas propiedades tales como la vida media, la solubilidad, la potencia y una combinación de cualesquiera de las susodichas. Todavía en otras realizaciones, se incluyen uno o más agonistas opioides y se incluye también un fármaco no opioide adicional además del antagonista opioide. Tales fármacos no opioides preferiblemente producirían analgesia adicional e incluyen, por ejemplo, aspirina, acetaminofeno; fármacos antiinflamatorios no esteroideos ("NSAID"), como por ejemplo ibuprofeno, ketoprofeno, etcétera; antagonistas de los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), como por ejemplo un morfinao tal como dextrometorfano o dextrorfano, o ketamina; inhibidores de la ciclooxigenasa-II ("inhibidores de COX-II"); y/o antagonistas de los receptores de glicina. El agente adicional puede incluirse en las mismas partículas como el primer agonista, o en partículas distintas.

10 **[0175]** En ciertas realizaciones preferidas de la presente invención, la invención permite el uso de dosis más bajas del analgésico opioide en virtud de la inclusión de un agonista no opioide adicional, tal como un NSAID o un inhibidor de COX-II. Usando cantidades menores de cualquiera de los fármacos o de ambos fármacos, pueden reducirse los efectos secundarios asociados a una gestión eficaz del dolor en humanos.

20 **[0176]** Los agentes antiinflamatorios no esteroideos adecuados incluyen ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, ketoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprocina, pramoprofeno, muprofeno, trioxaprofeno, suprofeno, aminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclóxico, indometacina, sulindaco, tolmetina, zomepiraco, tiopinaco, cidometacina, acemetacina, fentiazaco, clidanaco, oxpinaco, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, ácido tolfenámico, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam o isoxicam, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, mezclas de los mismos y similares. Las dosificaciones útiles de estos fármacos son bien conocidas para los expertos en la materia.

25 **[0177]** Los antagonistas de los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) son bien conocidos en la técnica y abarcan, por ejemplo, morfinaos tales como dextrometorfano o dextrorfano, ketamina, d-metadona o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. A efectos de la presente invención, se entiende también que la expresión "antagonista de NMDA" abarca fármacos que bloquean una consecuencia intracelular importante de la activación de los receptores de NMDA, por ejemplo un gangliósido tal como GM<sub>1</sub> o GT<sub>1b</sub>, una fenotiacina tal como trifluoperacina o una naftalenosulfonamida tal como N-(6-aminotexil)-5-cloro-1-naftalenosulfonamida. Se da a entender que estos fármacos inhiben el desarrollo de tolerancia a y/o dependencia de fármacos adictivos, por ejemplo analgésicos narcóticos tales como morfina, codeína, etcétera, en las patentes U.S. n.º 5.321.012 y 5.556.838 (ambas a nombre de Mayer et al.), y que tratan el dolor crónico en la patente U.S. n.º 5.502.058 (Mayer et al.).

30 **[0178]** El tratamiento del dolor crónico mediante el uso de antagonistas de los receptores de glicina y la identificación de tales fármacos están descritos en la patente U.S. n.º 5.514.680 (Weber et al.).

35 **[0179]** Han sido descritos en la técnica inhibidores de COX-2, y son conocidas muchas estructuras químicas que producen la inhibición de la ciclooxigenasa-2. Se describen inhibidores de COX-2, por ejemplo, en las patentes U.S. n.º 5.616.601, 5.604.260, 5.593.994, 5.550.142, 5.536.752, 5.521.213, 5.475.995, 5.639.780, 5.604.253, 5.552.422, 5.510.368, 5.436.265, 5.409.944 y 5.130.311. Ciertos inhibidores de COX-2 preferidos incluyen celecoxib (SC-58635), DUP-697, flosulida (CGP-28238), meloxicam, ácido 6-metoxi-2 naftilacético (6-MNA), MK-966 (también conocido como Vioxx), nabumetona (profármaco para 6-MNA), nimesulida, NS-398, SC-5766, SC-58215, T-614; sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y combinaciones de los mismos. Son terapéuticamente eficaces en combinación con un analgésico opioide unos niveles de dosificación de inhibidor de COX-2 del orden de aproximadamente 0,005 mg a aproximadamente 140 mg por kilogramo de peso corporal por día. Como alternativa se administran en combinación con un analgésico opioide de aproximadamente 0,25 mg a aproximadamente 7 g por paciente por día de un inhibidor de COX-2. En el documento WO 99/13799 se describen combinaciones de agonistas opioides e inhibidores de COX-2.

40 **[0180]** Todavía en otras realizaciones puede incluirse un fármaco no opioide que proporcione un efecto deseado distinto de la analgesia, por ejemplo, fármacos antitusivos, expectorantes, antieméticos, descongestivos o antihistamínicos, anestésicos locales y similares.

45 **[0181]** La presente invención está también dirigida a las formas de dosificación dadas a conocer en la presente, que utilizan combinaciones distintas de agente activo/antagonista (es decir, no opioide) con el fin de disuadir del abuso del agente activo. Por ejemplo, cuando en la forma de dosificación de la presente invención se usa una benzodiacepina en calidad de agente activo, en la forma de dosificación puede formularse un antagonista de benzodiacepina secuestrado. Cuando se usa un barbitúrico en calidad de agente activo en la forma de dosificación de la presente invención, en la forma de dosificación puede formularse un antagonista de barbitúrico secuestrado. Cuando se usa una anfetamina como agente activo en la forma de dosificación de la presente invención, puede formularse en la forma de dosificación un antagonista de anfetamina secuestrado.

5 **[0182]** El término "benzodiazepinas" se refiere a benzodiazepinas y fármacos que son derivados de benzodiazepina que son capaces de deprimir el sistema nervioso central. Las benzodiazepinas incluyen, aunque sin carácter limitativo, alprazolam, bromacepam, clordiazepóxido, cloracepato, diacepam, estazolam, fluracepam, halacepam, quetazolam, loracepam, nitracepam, oxacepam, pracepam, cuacepam, temacepam, triazolam, metilfenidato y mezclas de los mismos.

**[0183]** Los antagonistas de benzodiazepina que se pueden usar en la presente invención incluyen flumacénilo, aunque sin quedar limitados al mismo.

10 **[0184]** Barbitúricos se refiere a fármacos hipnótico-sedantes derivados de ácido barbitúrico (2, 4, 6-trioxohexahidropirimidina). Los barbitúricos incluyen, aunque sin carácter limitativo, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butalbital, metohexital, meprobital, metarbital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital y mezclas de los mismos.

15 **[0185]** Los antagonistas de los barbitúricos que se pueden usar en la presente invención incluyen, aunque sin carácter limitativo, anfetaminas como las aquí descritas.

20 **[0186]** Estimulantes se refiere a fármacos que estimulan el sistema nervioso central. Los estimulantes incluyen, aunque sin carácter limitativo, anfetaminas, tales como anfetamina, complejo de resina y dextroanfetamina, dextroanfetamina, metanfetamina, metilfenidato y mezclas de los mismos.

**[0187]** Los antagonistas de los estimulantes que se pueden usar en la presente invención incluyen, aunque sin carácter limitativo, benzodiazepinas, según se ha descrito en la presente.

25 **[0188]** La presente invención está también dirigida a las formas de dosificación dadas a conocer en la presente que utilizan agentes adversos distintos de antagonistas con el fin de disuadir del abuso del agente activo. La expresión "agente adverso" se refiere a todo agente que pueda crear un efecto desagradable al ser administrado en una forma no secuestrada. Los ejemplos de agentes adversos distintos de los antagonistas incluyen eméticos, irritantes y agentes amargantes.

30 **[0189]** Los eméticos incluyen ipecac y apomorfina, aunque sin quedar limitados a los mismos.

35 **[0190]** Los irritantes incluyen, aunque sin carácter limitativo, capsaicina, análogos de capsaicina y mezclas de los mismos. Los análogos de capsaicina incluyen resiniferatoxina, tinitoxina, heptanoilisobutilamida, heptanoil guaiacilamida, otras isobutilamidas o guaiacilamidas, dihidrocapsaicina, homovanilil octiléster, nonanoil vanililamida, y mezclas de los mismos.

40 **[0191]** Los agentes amargantes incluyen, aunque sin carácter limitativo, aceites saborizantes, sustancias aromáticas saborizantes, oleoresinas, extractos derivados de plantas, hojas, flores, saborizantes frutales, derivados de sacarosa, derivados de clorosacarosa, sulfato de quinina, benzoato de denatonio y combinaciones de los mismos.

**[0192]** A continuación se describe más ampliamente la presente invención haciendo referencia a los ejemplos adjuntos.

**Ejemplo 1**

**Cápsulas de 2 mg de HCl de Naltrexona**

50 **[0193]** Éste es un ejemplo comparativo del antagonista opioide HCl de naltrexona que se ha formulado como multiparticulados extruidos por fusión ("MEMs" de aquí en adelante) para producir un producto secuestrado. Sobre la base de los polímeros y excipientes seleccionados, los pellets de MEM liberan muy poca naltrexona cuando los pellets son analizados intactos, pero liberan una cantidad significativa de naltrexona al ser manipulados indebidamente (machacados). Este ejemplo se incluye como referencia para mostrar cómo los recubrimientos en los ejemplos que siguen al ejemplo 1 pueden potenciar estas propiedades de secuestro. Se detalla en la tabla siguiente la formulación de HCl de naltrexona del Ejemplo 1.

55

**Tabla 1A Fórmula**

Ingrediente	Cant/unidad (mg)	Cant/lote (kg)
HCl de Naltrexona	2,0	0,10
Eudragit RSPO	88,0	4,40
Alcohol Estearílico	15,0	0,75
Ácido Esteárico	15,0	0,75
Hidroxitolueno Butilado (BHT)	1,0	0,05
Cápsulas de Gelatina Dura de Tamaño n.º 2	61,0	3,05
Total	182,0	9,10

La formulación de HCl de naltrexona del Ejemplo 1 se preparó usando el proceso siguiente:

**Proceso**

**[0194]**

- 5 1. Molienda: Pasar las escamas de alcohol estearílico a través de un molino oscilante equipado con un tamiz de malla 16 para conseguir un polvo que es fácilmente mezclable.
2. Mezcla: Mezclar HCl de Naltrexona, Eudragit RSPO, Alcohol Estearílico molido, Ácido Esteárico y BHT en un mezclador de doble cuerpo (*twin shell blender*).
- 10 3. Extrusión: Aportar continuamente el material mezclado de la Etapa 2 a una extrusora de doble husillo (Leistritz ZSE-27) a una velocidad de 1,7 kg/h a 2,6 kg/h. Extruir la mezcla a un intervalo de temperaturas del barril de 75°C y 100°C en forma de cordones de aproximadamente 1 mm de diámetro. Recoger los cordones extruidos sobre un transportador.
4. Enfriamiento: Dejar que los cordones se enfríen sobre el transportador.
5. Peletización: Cortar los cordones enfriados en forma de pellets de una longitud de aproximadamente 1 mm usando un Peletizador.
- 15 6. Tamización: Tamizar los pellets a través de un separador vibratorio usando un tamiz de malla 16 TBC y un tamiz de malla 26 TBC. Recoger el material retenido sobre el tamiz de malla 26 TBC en calidad de producto deseado.
7. Encapsulación: Llenar cápsulas de gelatina dura con los pellets tamizados hasta un peso objetivo de 121 mg.

**Disolución In Vitro:**

20 **[0195]** Las formulaciones preparadas según el Ejemplo 1 proporcionaron los siguientes resultados que se detallan en la Tabla 1B al ser sometidas al siguiente método de ensayo de disolución in vitro.

Método:

25 **[0196]**

1. Aparato USP Tipo II (de paletas), a 75 rpm a 37°C
2. Tiempo de Muestreo: 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36 horas.
- 30 3. Medios: 700 ml de SGF (fluido gástrico simulado) durante una hora, seguida a continuación por un cambio a 900 ml de SIF (fluido intestinal simulado)
4. Método Analítico: Cromatografía Líquida de Alta Resolución

Resultados:

35 **[0197]**

**Tabla 1B**

Tiempo (horas)	1	2	4	8	12	24	36
% Disuelto Medio	1,3	2,6	2,9	3,6	4,0	5,2	6,2

**Proceso de Manipulación Indebida Simulada y Disolución:**

40 **[0198]** Las formulaciones preparadas según el Ejemplo 1 se sometieron a un proceso de manipulación indebida simulada y se sometieron a continuación al siguiente método de ensayo de disolución in vitro. Se indican en la Tabla 1C los resultados de disolución para 1 hora. En el proceso de manipulación indebida, pellets de naltrexona se molieron con un mortero y mano de mortero (600 golpes) hasta obtener un polvo para este estudio de disolución.

45 Método de Disolución: Igual que el indicado anteriormente

Resultados:

**[0199]**

**Tabla 1C**

Tiempo (horas)	1
% Disuelto Medio	33,5

50 **Relación de Machacados:Intactos**

**[0200]** La relación de machacados a intactos es la relación del % de disolución de los pellets machacados a 1 hora con respecto al % de disolución de los pellets intactos a las 36 horas.

55 Resultados de la relación de machacados a intactos: 33,5% / 6,2% = 5,4:1

**Estudio de Biodisponibilidad/Farmacocinética In Vivo en Humanos**

60 **[0201]** Cápsulas (MEMs) fabricadas usando el proceso y la fórmula indicados anteriormente se usaron en un estudio clínico para determinar la farmacocinética/biodisponibilidad en comparación con comprimidos de Naltrexona de

Liberación Inmediata. Se administraron a sujetos humanos los MEMs de HCl de naltrexona intactos (íntegros), los MEMs de HCl de naltrexona machacados (molidos) o una forma de dosificación de un comprimido de HCl de naltrexona de liberación inmediata (IR NTX). Los resultados se presentan en la representación gráfica de la Figura 1. En la siguiente Tabla 1D se detallan el grado de exposición (AUCt) ajustado por dosis (para el comprimido de IR NTX de 1 mg) del producto intacto (íntegro) y machacado (molido) en comparación con la naltrexona de liberación inmediata (IR NTX) y la Cmáx ajustada por dosis de la IR NTX, machacada (molida) e intacta (íntegra).

Tabla 1D

Formulación	Parámetro	IR NTX	MEMs Machacados (Molidos)	MEMs Intactos (Íntegros)
A	AUCt media (pg/ml.h)	564,4	373,4	84,7
	Cmáx media (pg/ml)	142,1	43,1	5,3

[0202] Las concentraciones en plasma ajustadas por dosis ponen de manifiesto que se produce una liberación mínima de naltrexona desde la forma de dosificación de MEMs cuando la misma se toma intacta. El nivel de naltrexona se ve incrementado cuando los MEMs se toman machacados (molidos). Sobre la base de la Cmáx media, la relación de MEMs machacados/cápsula de MEMs intacta es de aproximadamente 8. Análogamente, sobre la base de la AUCt, la relación de MEMs machacados/cápsula de MEMs intacta es de aproximadamente 4,4. Esto indica que las relaciones de exposición total y de pico se ven significativamente incrementadas tras la machacadura.

## 15 Ejemplo 2

### Pellets de 2 mg de HCl de Naltrexona Recubiertos con Etilcelulosa

[0203] En el Ejemplo 2 se prepararon MEMs de naltrexona de manera similar al Ejemplo 1 y a continuación los MEMS se recubrieron con etilcelulosa (Surelease) a varios niveles (ganancias de peso de un 5%, 10%, 15% y 20%). Se detalla en la siguiente Tabla 2A la formulación de HCl de naltrexona sin recubrimiento del Ejemplo 2:

Tabla 2A Fórmula de los Pellets

Ingrediente	Cant/unidad (mg)	Cant/lote (kg)
HCl de Naltrexona	2,0	0,10
Eudragit RSPO	88,0	4,40
Alcohol Estearílico	15,0	0,75
Ácido Esteárico	15,0	0,75
Hidroxitolueno Butilado (BHT)	1,0	0,05
Total	121,0	6,05

[0204] La formulación de HCl de naltrexona sin recubrimiento del Ejemplo 2 se preparó usando el proceso siguiente:

## 25 Proceso

### [0205]

1. Molienda: Pasar las escamas de alcohol estearílico a través de un molino oscilante equipado con un tamiz de malla 16 para conseguir un polvo que es fácilmente mezclable.
2. Mezcla: Mezclar HCl de Naltrexona, Eudragit RSPO, Alcohol Estearílico molido, Ácido Esteárico y BHT en un mezclador de doble cuerpo.
3. Extrusión: Aportar continuamente el material mezclado de la Etapa 2 a una extrusora de doble husillo (Leistritz ZSE-27) a una velocidad que va de 2,9 kg/h a 4,8 kg/h. Extruir la mezcla a un intervalo de temperaturas del barril de 95°C y 105°C en forma de cordones de aproximadamente 1 mm de diámetro. Recoger los cordones extruidos sobre un transportador.
4. Enfriamiento: Dejar que los cordones se enfríen sobre el transportador.
5. Peletización: Cortar los cordones enfriados en forma de pellets de una longitud de aproximadamente 1 mm usando un Peletizador.
6. Tamización: Tamizar los pellets a través de un separador vibratorio usando una malla 16 TBC y un tamiz de malla 26 TBC. Recoger el material retenido sobre el tamiz de malla 26 TBC en calidad de producto deseado.

### Disolución In Vitro

45 [0206] Las formulaciones no recubiertas preparadas según el Ejemplo 2 proporcionaron los siguientes resultados que se detallan en la Tabla 2B al ser sometidas al siguiente método de ensayo de disolución in vitro.

Método:

### 50 [0207]

1. Aparato USP Tipo II (de paletas), a 50 rpm a 37°C

2. Tiempo de Muestreo: 1, 2, 4, 8, 12, 18, 24, 36 horas.
3. Medios: 700 ml de SGF durante una hora, seguida a continuación por un cambio a 900 ml de SIF
4. Método Analítico: Cromatografía Líquida de Alta Resolución

5 Resultados:

[0208]

**Tabla 2B**

Tiempo (horas)	1	2	4	8	12	18	24	36
% Disuelto Medio	2,1	2,6	2,9	3,2	3,8	4,2	4,7	5,3

**Proceso de Manipulación Indebida Simulada y Disolución:**

10

[0209] Las formulaciones preparadas según el Ejemplo 2 se sometieron a un proceso de manipulación indebida simulada y se sometieron a continuación al siguiente método de ensayo de disolución. Se indican en la Tabla 2C los resultados de disolución para 45 minutos. En el proceso de manipulación indebida, los pellets de naltrexona sin recubrimiento se molieron con un mortero y mano de mortero (24 golpes) quedando así en forma de un polvo para este estudio de disolución.

15

Método de Disolución:

[0210]

20

1. Aparato USP Tipo II (de paletas), a 50 rpm a 37°C
2. Tiempo de Muestreo: 45 minutos
3. Medios: 700 ml de SGF
4. Método Analítico: Cromatografía Líquida de Alta Resolución

25

Resultados:

[0211]

**Tabla 2C**

Tiempo (minutos)	45
% Disuelto Medio	31

**Relación de Machacados : Intactos**

30

[0212] La relación de machacados a intactos es la relación del % de disolución de los pellets machacados a los 45 minutos con respecto al % de disolución de los pellets intactos a las 36 horas. Resultados de la relación de machacados a intactos: 31% / 5,3% = 5,8:1

35

[0213] Pellets de HCl de naltrexona preparados según el Ejemplo 2 y enumerados en la Tabla 2A se recubrieron adicionalmente con un recubrimiento hidrófobo. Los pellets se recubrieron hasta alcanzar unas ganancias de peso de un 5%, 10%, 15% y 20% con un recubrimiento hidrófobo (Surelease), y de un 20% con un recubrimiento hidrófobo (Surelease) y un recubrimiento de color (Opadry). Se detalla en la tabla siguiente un ejemplo de la formulación que tiene una ganancia de peso de un 20% con un recubrimiento y un recubrimiento de color.

**Tabla 2D**

**Ganancia de peso del 20% con recubrimiento de color**

Ingrediente	Cant/unidad (mg)	Cant/lote (kg)
Pellets de 2 mg de HCl de Naltrexona	121,0	0,50
Surelease (sólidos)	24,2	0,10
Opadry Rosa	6,05	0,025
Total	151,25	0,625

40

Las formulaciones de HCl de naltrexona con recubrimiento del Ejemplo 2 se prepararon usando el proceso siguiente:

**Proceso**

45

[0214]

1. Dispersión de Recubrimiento Funcional: Diluir suspensión de Surelease hasta un 15% peso/peso de sólidos mediante mezcla con agua.
2. Dispersión de Recubrimiento de Color: Mezclar Opadry con agua para obtener una dispersión al 10% peso/peso.
3. Recubrimiento Funcional: Aplicar por pulverización la dispersión de Surelease a los pellets de naltrexona preparados como se ha indicado anteriormente a una escala de 700 g usando un procesador de lecho fluido (GPCG-1) usando las siguientes directrices para los parámetros:
  - Velocidad del Aire: de 7,0 a 9,0 m/s

50

- Temperatura del Aire de Entrada: 40 - 50°C
- Velocidad de Pulverización de la Dispersión: 8 - 11 g/min.

Se tomaron muestras cuando se había pulverizado la cantidad teórica de dispersión para obtener una ganancia de peso de un 5%, 10%, 15% y 20%.

5 4. **Recubrimiento de Color:** Una vez concluido el recubrimiento funcional, aplicar por pulverización dispersión de Opadry a los pellets recubiertos usando las siguientes directrices para los parámetros:

- Velocidad del Aire: 7,0 m/s
- Temperatura del Aire de Entrada: 50°C
- Velocidad de Pulverización de la Dispersión: 8,5 g/min.

10 5. **Tamización:** Tamizar los pellets a través de un tamiz de malla 14 US y de un tamiz de malla 20 US. Recoger el material retenido sobre el tamiz de malla 20 US en calidad de producto deseado.

6. **Curado:** Colocar los pellets tamizados y las muestras en un horno a 45°C durante 24 horas.

15 Los pellets recubiertos hasta una ganancia de peso de un 5%, 10% y 15% se prepararon según el proceso y la fórmula del 20% expuestos anteriormente usando 6,05, 12,1 y 18,5 mg de Surelease por unidad, respectivamente.

### Disolución In Vitro

20 **[0215]** Las formulaciones recubiertas preparadas según el Ejemplo 2 proporcionaron los siguientes resultados que se detallan en la Tabla 2E al ser sometidas al siguiente método de ensayo de disolución in vitro.

Método:

#### [0216]

25

1. Aparato USP Tipo II (de paletas), a 50 rpm a 37°C
2. Tiempo de Muestreo: 1, 2, 4, 8, 12, 18, 24, 36 horas
3. Medios: 700 ml de SGF durante una hora, seguida a continuación por un cambio a 900 ml de SIF
4. Método Analítico: Cromatografía Líquida de Alta Resolución

30

Resultados:

#### [0217]

**Tabla 2E**

Tiempo (horas)		1	2	4	8	12	18	24	36
% Disuelto Medio	Sin recubrimiento	2,1	2,6	2,9	3,2	3,8	4,2	4,7	5,3
	5%	0,0	0,6	0,9	1,4	1,8	2,2	2,4	3,2
	10%	0,0	0,7	0,6	1,0	1,2	1,6	1,8	2,3
	15%	0,0	0,0	0,5	0,8	1,1	1,4	1,6	2,1
	20%	0,0	0,0	0,0	0,7	0,9	1,3	1,5	2,0
	20% en peso/Opadry	0,0	0,0	0,7	1,0	1,2	1,5	1,6	2,0

35 Como puede verse por los resultados de disolución, la disolución de los pellets de naltrexona generalmente disminuía al incrementarse los niveles de recubrimiento con polímero.

### Proceso de Manipulación Indebida Simulada y Disolución:

40 **[0218]** Las formulaciones preparadas según el Ejemplo 2 se sometieron a un proceso de manipulación indebida simulada y a continuación se sometieron al siguiente método de ensayo de disolución. Se detallan en la Tabla 2F los resultados de disolución para 45 minutos. En el proceso de manipulación indebida los pellets de naltrexona no recubiertos y recubiertos se molieron cada uno por separado con un mortero y mano de mortero (24 golpes) para quedar así reducidos a polvo para este estudio de disolución.

45 Método de Disolución:

#### [0219]

1. Aparato USP Tipo II (de paletas), a 50 rpm a 37°C
2. Tiempo de Muestreo: 45 minutos
3. Medios: 700 ml de SGF
4. Método Analítico: Cromatografía Líquida de Alta Resolución

50

Resultados:

55

#### [0220]



Tabla 2F

Tiempo (horas)		45
% Disuelto Medio	Sin recubrimiento	31
	5%	19
	10%	21
	15%	21
	20%	21
	20% en peso/Opadry	20

**Relación de Machacados : Intactos**

5 [0221] La relación de machacados a intactos es la relación del % de disolución de los pellets machacados a los 45 minutos con respecto al % de disolución de los pellets intactos a las 36 horas. Los resultados están detallados en la siguiente Tabla 2G.

Resultados de la relación de machacados a intactos:

10 [0222]

Tabla 2G

Relación Machacados: Intactos	
No recubiertos	5,8
5%	5,9
10%	9,1
15%	10,0
20%	10,5
20% en peso/Opadry	10,0

Como puede verse por los resultados de disolución, al aumentar el nivel de recubrimiento se incrementa la Relación de Machacados : Intactos.

**Resultados del Ejemplo 2, en comparación con el Ejemplo 1**

15

[0223] Así, aplicando un sobrerrecubrimiento a los MEMs del Ejemplo 2, que tiene la misma formulación de los MEMs no recubiertos del Ejemplo 1, la liberación de fármaco a las 36 horas descendió de más de un 5% a aproximadamente un 2%. En consecuencia, la "fuga" de antagonista desde los MEMs no recubiertos del Ejemplo 1 se ve también significativamente reducida al usar un recubrimiento funcional. La relación de machacados a intactos puede aumentar de aproximadamente 5:1 a 10:1.

20

**Ejemplo 3****Pellets de 8 mg de HCl de Naltrexona Recubiertos con Etilcelulosa**

25

[0224] En el Ejemplo 3 se prepararon pellets que contenían 8 mg de naltrexona, y dichos pellets se recubrieron a continuación con etilcelulosa (Surelease) a varios niveles (ganancias de peso de un 5%, 10%, 15%, y 20%, 25% y 30%). Se detalla en la tabla siguiente la formulación de HCl de naltrexona sin recubrimiento del Ejemplo 3.

**Tabla 3A**  
**Fórmula de los Pellets**

Ingrediente	Cant/unidad (mg)	Cant/lote (kg)
HCl de Naltrexona	8,0	0,397
Eudragit RSPO	84,0	4,165
Alcohol Estearílico	14,0	0,694
Ácido Esteárico	14,0	0,694
Hidroxitolueno Butilado (BHT)	1,0	0,05
Total	121,0	6,00

La formulación de HCl de naltrexona sin recubrimiento del Ejemplo 3 se preparó usando el proceso siguiente:

30

**Proceso**

[0225]

35

1. Molienda: Pasar las escamas de alcohol estearílico a través de un molino oscilante equipado con un tamiz de malla 16 para así conseguir un polvo que es fácilmente mezclable.

2. Mezcla: Mezclar HCl de Naltrexona, Eudragit RSPO, Alcohol Estearílico molido, Ácido Esteárico y BHT en un mezclador de doble cuerpo.

40

3. Extrusión: Aportar continuamente el material mezclado de la Etapa 2 a una extrusora de doble husillo (Leistritz ZSE-27) a una velocidad de 3,9 kg/h. Extruir la mezcla a un intervalo de temperaturas del barril de 95°C y 100°C en forma de

cordones de aproximadamente 1 mm de diámetro. Recoger los cordones extruidos sobre un transportador.

4. Enfriamiento: Dejar que los cordones se enfríen sobre el transportador.

5. Peletización: Cortar los cordones enfriados en forma de pellets de una longitud de aproximadamente 1 mm usando un Peletizador.

6. Tamización: Tamizar los pellets a través de un separador vibratorio usando una malla 16 TBC y un tamiz de malla 26 TBC. Recoger el material retenido sobre los tamices de malla 26 TBC en calidad de producto deseado.

**Disolución In Vitro**

10 **[0226]** La formulación no recubierta preparada según el Ejemplo 3 dio los siguientes resultados que se detallan en la Tabla 3B, al ser sometida al siguiente método de ensayo de disolución in vitro.

Método:

15 **[0227]**

1. Aparato USP Tipo II (de paletas), a 50 rpm a 37°C

2. Tiempo de Muestreo: 1, 6, 12, 24, 36 horas.

3. Medios: 700 ml de SGF durante una hora, seguida a continuación por un cambio a 900 ml de SIF

20 4. Método Analítico: Cromatografía Líquida de Alta Resolución

Resultados:

**[0228]**

**Tabla 3B**

Tiempo (horas)	1	6	12	24	36
% Disuelto Medio	4,2	8,6	11,4	15,5	18,7

25

**Proceso de Manipulación Indebida Simulada y Disolución:**

**[0229]** Las formulaciones preparadas según el Ejemplo 3 se sometieron a un proceso de manipulación indebida simulada y a continuación se sometieron al siguiente método de ensayo de disolución. Se detallan en la Tabla 3C los resultados para 45 minutos. En el proceso de manipulación indebida, los pellets de naltrexona no recubiertos se molieron con un mortero y mano de mortero (24 golpes) siendo así reducidos a polvo para este estudio de disolución.

30

Método de Disolución:

35 **[0230]**

1. Aparato USP Tipo II (de paletas), a 50 rpm a 37°C

2. Tiempo de Muestreo: 45 minutos

3. Medios: 700 ml de SGF

40 4. Método Analítico: Cromatografía Líquida de Alta Resolución

Resultados:

**[0231]**

**Tabla 3C**

Tiempo (minutos)	45
% Disuelto Medio	57

45

**Relación de Machacados : Intactos**

**[0232]** La relación de machacados a intactos es la relación del % de disolución de los pellets machacados a los 45 minutos con respecto al % de disolución de los pellets intactos a las 36 horas.

50 Resultados de la relación de machacados a intactos:  $57\% / 18,7\% = 3,0$

**[0233]** Los pellets de HCl de naltrexona preparados según el Ejemplo 3 y enumerados en la Tabla 3A se recubrieron adicionalmente con un recubrimiento hidrófobo. Los pellets se recubrieron hasta unas ganancias de peso de un 5%, 10%, 15%, 20% y 25% con un recubrimiento hidrófobo (Surelease), y de un 30% con un recubrimiento hidrófobo (Surelease) y un recubrimiento de color (Opadry). Se detalla en la tabla siguiente un ejemplo de la formulación que tiene un recubrimiento hidrófobo y un recubrimiento de color que da una ganancia de peso de un 30%.

55

**Tabla 3D**  
**Fórmula de los Pellets Recubiertos para una Ganancia de Peso de un 30%**

Ingrediente	Cant/unidad (mg)	Cant/lote (kg)
Pellets de 8 mg de HCl de naltrexona	121,0	0,50
Surelease (sólidos)	36,3	0,15
Opadry Rosa	6,1	0,025
Total	163,4	0,675

Las formulaciones de HCl de naltrexona con recubrimiento del Ejemplo 3 se prepararon usando el proceso siguiente:

#### Proceso

##### 5 [0234]

1. Dispersión de Recubrimiento Funcional: Diluir suspensión de Surelease hasta el 15% peso/peso de sólidos mediante mezcla con agua.

2. Dispersión de Recubrimiento de Color: Mezclar Opadry con agua para obtener una dispersión al 10% peso/peso.

10 3. Recubrimiento Funcional: Aplicar por pulverización la dispersión de Surelease a los pellets de Naltrexona preparados como se ha indicado anteriormente a una escala de 700 g usando un procesador de lecho fluido (GPCG-1) con las siguientes directrices para los parámetros:

• Velocidad del Aire: de 8,6 a 9,6 m/s

• Temperatura del Aire de Entrada: 40 - 50°C

15 • Velocidad de Pulverización de la Dispersión: 9 - 14,8 g/min.

Se tomaron muestras en el instante de tiempo en el que se había pulverizado la cantidad teórica de dispersión para obtener una ganancia de peso de un 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30% (aproximadamente 6,05, 12,1, 18,15, 24,2 y 30,25 mg de Surelease por unidad, respectivamente).

20 4. Recubrimiento de Color: Una vez concluido el recubrimiento funcional, aplicar por pulverización dispersión de Opadry a los pellets recubiertos usando las siguientes directrices para los parámetros:

• Velocidad del Aire: 8,6 - 9,0 m/s

• Temperatura del Aire de Entrada: 47°C

• Velocidad de Pulverización de la Dispersión: 9,0 g/min.

25 5. Tamización: Tamizar los pellets a través de un tamiz de malla 14 US y de un tamiz de malla 20 US. Recoger el material retenido sobre el tamiz de malla 20 US en calidad de producto deseado.

6. Curado: Colocar los pellets tamizados y las muestras en un horno a 45°C durante 24 horas.

#### Disolución In Vitro

30 [0235] Las formulaciones recubiertas con recubrimiento hidrófobo (Surelease) y recubrimiento de color (Opadry) preparadas según el Ejemplo 3 proporcionaron los siguientes resultados que se detallan en la Tabla 3E al ser sometidas al siguiente método de ensayo de disolución in vitro.

Método:

35

##### [0236]

1. Aparato USP Tipo II (de paletas), a 50 rpm a 37°C

2. Tiempo de Muestreo: 1, 6, 12, 24, 36 horas

40 3. Medios: 700 ml de SGF durante una hora, seguida a continuación por un cambio a 900 ml de SIF

4. Método Analítico: Cromatografía Líquida de Alta Resolución

Resultados:

##### 45 [0237]

**Tabla 3E**

Tiempo (horas)		1	6	12	24	36
% Disuelto Medio	Sin recubrimiento	4,2	8,6	11,4	15,5	18,7
	5%	0,3	1,9	3,1	4,7	5,9
	10%	0,2	0,7	1,1	1,9	2,6
	15%	0,2	0,5	0,8	1,4	1,9
	20%	0,2	0,4	0,6	1,1	1,5
	25%	0,1	0,4	0,6	1,1	1,5
	30% en peso/Opadry	0,1	0,4	0,7	1,0	1,4

Como puede verse por los resultados de disolución, la disolución de los pellets de naltrexona disminuía en general al aumentar los niveles de recubrimiento de polímero.

#### Proceso de Manipulación Inadecuada Simulada y Disolución:

5 **[0238]** Las formulaciones preparadas según el Ejemplo 3 se sometieron a un proceso de manipulación indebida simulada y a continuación se sometieron al siguiente método de ensayo de disolución. Se detallan en la Tabla 3F los resultados de disolución para 45 minutos. En el proceso de manipulación indebida los pellets de naltrexona no recubiertos y recubiertos fueron en cada caso molidos por separado con un mortero y mano de mortero (24 golpes) siendo así reducidos a polvo para este estudio de disolución.

Método de Disolución:

10 **[0239]**

1. Aparato USP Tipo II (de paletas), a 50 rpm a 37°C
2. Tiempo de Muestreo: 45 minutos
3. Medios: 700 ml de SGF
- 15 4. Método Analítico: Cromatografía Líquida de Alta Resolución

Resultados:

**[0240]**

**Tabla 3F**

Tiempo (minutos)		
		45
% Disuelto Medio	Sin recubrimiento	57
	5%	60
	10%	56
	15%	49
	20%	48
	25%	56
	30% en peso/Opadry	52

20

**Relación de Machacados : Intactos**

25 **[0241]** La relación de machacados a intactos es la relación del % de disolución de los pellets machacados a los 45 minutos con respecto al % de disolución de los pellets intactos a las 36 horas. Los resultados se detallan en la siguiente Tabla 3G.

Resultados de la relación de machacados a intactos:

**Tabla 3G**

Relación Machacados: Intactos	
No recubiertos	3,0
5%	10,2
10%	21,5
15%	25,8
20%	32,0
25%	37,3
30% en peso/Opadry	37,1

30 **[0242]** Como puede verse por los resultados de disolución anteriormente indicados, al aumentar el nivel de recubrimiento la cantidad de naltrexona que es liberada desde los pellets intactos disminuye significativamente (pasando de más de un 18% a menos de un 2% a las 36 horas), si bien al ser los pellets machacados se libera aproximadamente un 50% del antagonista, y la Relación de Machacados : Intactos aumenta significativamente.

35 **[0243]** Tras el recubrimiento, los pellets intactos de 8 mg presentaron una disminución significativa de la liberación de naltrexona en comparación con los pellets intactos no recubiertos. Sin embargo, la liberación desde los pellets de 8 mg recubiertos machacados es mayor en comparación con la de los pellets de 2 mg no recubiertos machacados.

**Ejemplo 4**

**Pellets de 8 mg de HCl de Naltrexona Recubiertos con Copolímero Metacrílico**

40

**[0244]** En el Ejemplo 4, pellets que contenían 8 mg de naltrexona se prepararon como en el Ejemplo 3, pero se recubrieron con un copolímero metacrílico (Eudragit RS 30D) a varios niveles (ganancias de peso de un 5%, 10%, 15%, y 20% y 25%). Se detalla en la siguiente Tabla 4A la formulación de HCl de naltrexona sin recubrimiento del Ejemplo 4:

**Tabla 4A**  
**Fórmula de los Pellets**

<b>Ingrediente</b>	<b>Cant/unidad (mg)</b>	<b>Cant/lote (kg)</b>
HCl de Naltrexona	8,0	0,397
Eudragit RSPO	84,0	4,165
Alcohol Estearílico	14,0	0,694
Ácido Esteárico	14,0	0,694
Hidroxitolueno Butilado (BHT)	1,0	0,05
Total	121,0	6,00

La formulación de HCl de naltrexona sin recubrimiento del Ejemplo 4 se preparó usando el proceso siguiente:

**Proceso**

5 **[0245]**

1. Molienda: Pasar las escamas de alcohol estearílico a través de un molino oscilante equipado con un tamiz de malla 16 para así obtener un polvo que es fácilmente mezclable.
2. Mezcla: Mezclar HCl de Naltrexona, Eudragit RSPO, Alcohol Estearílico molido, Ácido Esteárico y BHT en un mezclador de doble cuerpo.
3. Extrusión: Aportar continuamente el material mezclado de la Etapa 2 a una extrusora de doble husillo (Leistritz ZSE-27) a una velocidad de 3,9 kg/h. Extruir la mezcla a un intervalo de temperaturas del barril de 95°C y 100°C en forma de cordones de aproximadamente 1 mm de diámetro. Recoger los cordones extruidos sobre un transportador.
4. Enfriamiento: Dejar que los cordones se enfríen sobre el transportador.
5. Peletización: Cortar los cordones enfriados en forma de pellets de una longitud de aproximadamente 1 mm usando un Peletizador.
6. Tamización: Tamizar los pellets a través de un separador vibratorio usando una malla 16 TBC y un tamiz de malla 26 TBC. Recoger el material retenido sobre el tamiz de malla 26 TBC en calidad de producto deseado.

20 **Disolución In Vitro:**

**[0246]** Las formulaciones no recubiertas preparadas según el Ejemplo 4 proporcionaron los siguientes resultados que se detallan en la Tabla 4B, al ser sometidas al siguiente método de ensayo de disolución in vitro.

25 Método:

**[0247]**

1. Aparato USP Tipo II (de paletas), a 50 rpm a 37°C
2. Tiempo de Muestreo: 1, 6, 12, 24, 36 horas.
3. Medios: 700 ml de SGF durante una hora, seguida a continuación por un cambio a 900 ml de SIF
4. Método Analítico: Cromatografía Líquida de Alta Resolución

Resultados:

35 **[0248]**

**Tabla 4B**

Tiempo (horas)	1	6	12	24	36
% Disuelto Medio	4,2	8,6	11,4	15,5	18,7

**Proceso de Manipulación Indebida Simulada y Disolución:**

40 **[0249]** Las formulaciones preparadas según el Ejemplo 4 se sometieron a un proceso de manipulación indebida simulada y a continuación se sometieron al siguiente método de ensayo de disolución. Se detallan en la Tabla 4C los resultados de disolución para 45 minutos. En el proceso de manipulación indebida los Pellets de Naltrexona no recubiertos se molieron con un mortero y mano de mortero (24 golpes) siendo así reducidos a polvo para este estudio de disolución.

45

Método de Disolución:

**[0250]**

- 50 1. Aparato USP Tipo II (de paletas), a 50 rpm a 37°C
2. Tiempo de Muestreo: 45 minutos
3. Medios: 700 ml de SGF
4. Método Analítico: Cromatografía Líquida de Alta Resolución

Resultados:

[0251]

**Tabla 4C**

Tiempo (minutos)	45
% Disuelto Medio	57

5

**Relación de Machacados : Intactos**

[0252] La relación de machacados a intactos es la relación de la disolución de los pellets machacados a los 45 minutos con respecto a la disolución de los pellets intactos a las 36 horas.

10 Resultados de la relación de machacados a intactos:  $57\% / 18,7\% = 3,0$

[0253] Los pellets de HCl de naltrexona preparados según el Ejemplo 4 y enumerados en la Tabla 4A se recubrieron adicionalmente con un recubrimiento hidrófobo. Los pellets se recubrieron hasta unas ganancias de peso de un 5%, 10%, 15% y 20% con un recubrimiento hidrófobo (basado en el Eudragit); y de un 25% con un recubrimiento hidrófobo (basado en el Eudragit) y un recubrimiento de color (Opadry). Se detalla en la tabla siguiente un ejemplo de la formulación que tiene un recubrimiento hidrófobo y recubrimiento de color que da una ganancia de peso de un 25%.

**Tabla 4D**

**Fórmula de los Pellets Recubiertos para una Ganancia de Peso de un 25%**

Ingrediente	Cant/unidad (mg)	Cant/lote (kg)
Pellets de 8 mg de HCl de Naltrexona	121,0	0,50
Eudragit RS30D (sólidos)	30,25	0,125
Citrato de Trietilo	6,05	0,025
Cab-O-Sil	1,5	0,0062
Opadry Rosa	6,0	0,025
Total	164,8	0,68

20 Las formulaciones de HCl de naltrexona con recubrimiento del Ejemplo 4 se prepararon usando el proceso siguiente:

**Proceso**

[0254]

25

1. Dispersión de Recubrimiento Funcional: Mezclar Eudragit RS 30D con citrato de trietilo para plastificar durante 15 minutos. Dispersar Cab-O-Sil en agua suficiente para conseguir un total de una dispersión al 20% peso/peso de sólidos. Añadir la dispersión de Cab-O-Sil a la mezcla de Eudragit.

2. Dispersión de Recubrimiento de Color: Mezclar Opadry con agua para obtener una dispersión al 10% peso/peso.

30 3. Recubrimiento Funcional: Aplicar por pulverización la dispersión de Eudragit a los pellets de Naltrexona preparados como se ha indicado anteriormente a una escala de 700 g usando un procesador de lecho fluido (GPCG-1) con las siguientes directrices para los parámetros:

• Velocidad del Aire: de 8,5 a 9,5 m/s

• Temperatura del Aire de Entrada: 35°C

35 • Velocidad de Pulverización de la Dispersión: 14 g/min.

Se tomaron muestras en el instante de tiempo en el que se había pulverizado la cantidad teórica de dispersión que daba una ganancia de peso de un 5%, 10%, 15%, 20% y 25%.

4. Recubrimiento de Color: Una vez concluido el recubrimiento funcional, aplicar por pulverización dispersión de Opadry a los pellets recubiertos usando las siguientes directrices para los parámetros:

• Velocidad del Aire: 8,5 m/s

• Temperatura del Aire de Entrada: 35 - 45°C

• Velocidad de Pulverización de la Dispersión: 8,5 g/min.

40 5. Tamización: Tamizar los pellets a través de un tamiz de malla 14 US y de un tamiz de malla 20 US. Recoger el material retenido sobre el tamiz de malla 20 US en calidad de producto deseado.

45 6. Curado: Colocar los pellets tamizados y las muestras en un horno a 45°C durante 24 horas.

Los pellets recubiertos hasta una ganancia de peso de un 5%, 10%, 15% y 20% se prepararon según la fórmula del 20% y el procedimiento anteriores usando 6,05, 12,1, 18,15 y 24,2 mg de Eudragit RS30D (sólidos) por unidad, respectivamente.

50 **Disolución In Vitro**

[0255] Las formulaciones recubiertas con recubrimiento hidrófobo preparadas según el Ejemplo 4 proporcionaron los siguientes resultados que se detallan en la Tabla 4E, al ser sometidas al siguiente método de ensayo de disolución in vitro.

Método:

**[0256]**

- 5 1. Aparato USP Tipo II (de paletas), a 50 rpm a 37°C
2. Tiempo de Muestreo: 1, 6, 12, 24, 36 horas
3. Medios: 700 ml de SGF durante una hora, seguida a continuación por un cambio a 900 ml de SIF
4. Método Analítico: Cromatografía Líquida de Alta Resolución

10 Resultados:

**[0257]**

**Tabla 4E**

Tiempo (horas)		1	6	12	24	36
% Disuelto Medio	Sin recubrimiento	4,2	8,6	11,4	15,5	18,7
	5%	0,3	1,4	2,5	4,6	6,6
	10%	0,1	0,5	0,7	1,0	1,4
	15%	0,1	0,4	0,6	0,8	1,0
	20%	0,1	0,3	0,4	0,5	0,6
	25% en peso/Opadry	0,0	0,1	0,2	0,2	0,3

Como puede verse por los resultados de disolución, la disolución de los pellets de naltrexona disminuía en general al aumentar los niveles de recubrimiento de polímero.

15

**Proceso de Manipulación Indebida Simulada y Disolución:**

**[0258]** Las formulaciones preparadas según el Ejemplo 4 se sometieron a un proceso de manipulación indebida simulada y a continuación se sometieron al siguiente método de ensayo de disolución. Se detallan en la Tabla 4F los resultados de disolución para 45 minutos. En el proceso de manipulación indebida los Pellets de Naltrexona no recubiertos y recubiertos fueron en cada caso molidos por separado con un mortero y mano de mortero (24 golpes), quedando así reducidos a polvo para este estudio de disolución.

20

Método de Disolución:

25

**[0259]**

1. Aparato USP Tipo II (de paletas), a 50 rpm a 37°C
2. Tiempo de Muestreo: 45 minutos
3. Medios: 700 ml de SGF
4. Método Analítico: Cromatografía Líquida de Alta Resolución

30

Resultados:

35

**[0260]**

**Tabla 4F**

Tiempo (minutos)		45
% Disuelto Medio	No recubiertos	57
	5%	55
	10%	55
	15%	61
	20%	49
	25% en peso/Opadry	47

**Relación de Machacados : Intactos**

**[0261]** La relación de machacados a intactos es la relación del % de disolución de los pellets machacados a los 45 minutos con respecto al % de disolución de los pellets intactos a las 36 horas. Se detallan en la siguiente Tabla 4G los resultados.

40

Resultados:

[0262]

Tabla 4G

Relación Machacados:Intactos	
No recubiertos	3,0
5%	8,3
10%	39,3
15%	61,0
20%	81,7
25% en peso/Opadry	156,7

[0263] Como puede verse por los resultados de disolución anteriormente indicados, al aumentar el nivel de recubrimiento la cantidad de naltrexona liberada desde los pellets intactos disminuye significativamente (pasando de ser de más de un 18% a ser de aproximadamente un 1% o menos a las 36 horas), pero al ser los pellets machacados se sigue liberando aproximadamente un 50% del antagonista y aumenta la Relación de Machacados:Intactos.

[0264] Este producto muestra que la adición de un recubrimiento da como resultado una disminución significativa de la liberación de naltrexona desde pellets intactos, manteniéndose al mismo tiempo la capacidad de liberar cantidades sustanciales de antagonista desde pellets machacados.

#### Ejemplo 5

[0265] En el Ejemplo 5, la formulación del Ejemplo 4 se repitió a escala piloto bajo condiciones de GMP y se usó para evaluación in vivo.

[0266] Pellets que contenían 8 mg de naltrexona se prepararon como en el Ejemplo 4 y se recubrieron con un recubrimiento hidrófobo hasta una ganancia de peso de un 15% (basada en Eudragit RS 30D). A continuación se llenaron cápsulas de tamaño n.º 2 con estos pellets. Se detalla en la tabla siguiente la formulación de HCl de naltrexona sin recubrimiento del Ejemplo 5.

Tabla 5A

Ingrediente	Cant/unidad (mg)	Cant/lote (kg)
HCl de Naltrexona	8,0	2,40
Eudragit RSPO	84,0	25,20
Alcohol Estearílico	14,0	4,20
Ácido Esteárico	14,0	4,20
Hidroxitolueno Butilado (BHT)	1,0	0,30
Total	121,0	36,30

Los pellets no recubiertos del Ejemplo 5 se prepararon usando el proceso siguiente:

#### Proceso

[0267]

25

1. Molienda: Pasar escamas de Alcohol Estearílico a través de un molino oscilante equipado con un tamiz de malla 16 para así conseguir un polvo que es fácilmente mezclable.

2. Mezcla: Mezclar HCl de Naltrexona, Eudragit RSPO, alcohol estearílico molido, Ácido Esteárico y BHT en un mezclador de doble cuerpo.

30

3. Extrusión: Aportar continuamente el material mezclado de la Etapa 2 a una extrusora de doble husillo (Leistritz ZSE-27) a una velocidad que va de 4,0 kg/h a 4,8 kg/h. Extruir la mezcla a un intervalo de temperaturas del barril de 80°C y 100°C en forma de cordones que van de 0,8 mm a 1,2 mm de diámetro. Recoger los cordones extruidos sobre un transportador.

4. Enfriamiento: Dejar que los cordones se enfríen sobre el transportador.

35

5. Peletización: Cortar los cordones enfriados en forma de pellets de una longitud que va de 0,8 mm a 1,4 mm usando un Peletizador.

6. Tamización: Tamizar los pellets a través de un separador vibratorio usando una malla 16 TBC y un tamiz de malla 26 TBC. Recoger el material retenido sobre el tamiz de malla 26 TBC en calidad de producto deseado.

40

[0268] Los pellets de HCl de naltrexona preparados según el Ejemplo 5 y enumerados en la Tabla 5A se recubrieron adicionalmente con un recubrimiento hidrófobo. Los pellets se recubrieron hasta una ganancia de peso de un 15% con un recubrimiento hidrófobo (basado en Eudragit RS 30D). Se enumeran en la tabla siguiente los pellets recubiertos.



**Tabla 5B**  
**Fórmula de los Pellets Recubiertos Encapsulados para una Ganancia de Peso de un 15%**

Ingrediente	Cant/unidad (mg)	Cant/lote (kg)
Pellets de 8 mg de HCl de Naltrexona	121,0	10,00
Eudragit RS30D (sólidos)	18,2	1,50
Citrato de Trietilo	3,6	0,30
Cab-O-Sil	0,9	0,07
Opadry Rosa	6,05	0,50
Total	149,7	12,37

**Proceso****[0269]**

5

1. Dispersión de Recubrimiento Funcional: Mezclar Eudragit RS 30D con citrato de trietilo para plastificar durante 15 minutos. Dispersar Cab-O-Sil en agua suficiente para conseguir un total de una dispersión al 20% peso/peso de sólidos. Añadir la dispersión de Cab-O-Sil a la mezcla de Eudragit.

10

2. Dispersión de Recubrimiento de Color: Mezclar Opadry con agua para obtener una dispersión al 10% peso/peso.

3. Recubrimiento Funcional: Aplicar por pulverización la dispersión de Eudragit a los pellets de Naltrexona preparados como se ha indicado anteriormente a una escala de 9 kg usando un procesador de lecho fluido (GPCG-15) con las siguientes directrices para los parámetros:

15

- Flujo de Aire: de 700 a 780 CFM (CFM = pies cúbicos por minuto)

- Temperatura del Aire de Entrada: 35°C

- Velocidad de Pulverización de la Dispersión: de 115 a 135 g/min.

20

4. Recubrimiento de Color: Una vez concluido el recubrimiento funcional, aplicar por pulverización dispersión de Opadry a los pellets recubiertos usando las siguientes directrices para los parámetros:

- Flujo de Aire: de 750 a 760 CFM

- Temperatura del Aire de Entrada: 35 - 45°C

- Velocidad de Pulverización de la Dispersión: de 75 a 95 g/min.

5. Tamización: Tamizar los pellets a través de un separador vibratorio usando una malla 14 TBC y un tamiz de malla 26 TBC. Recoger el material retenido sobre el tamiz de malla 26 TBC en calidad de producto deseado.

6. Encapsulación: Llenar cápsulas de gelatina dura con los pellets tamizados hasta un peso objetivo de 149,7 mg.

25

**Disolución In Vitro (pellets intactos)**

**[0270]** Las formulaciones recubiertas con el recubrimiento hidrófobo en el Ejemplo 5 en forma de pellets sueltos y pellets encapsulados proporcionaron los siguientes resultados que se detallan en la Tabla 5C, al ser sometidas al siguiente método de disolución in vitro.

30

Método de Disolución:

**[0271]**

35

1. Aparato USP Tipo II (de paletas), a 50 rpm a 37°C

2. Tiempo de Muestreo: 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36 horas

3. Medios: 700 ml de SGF durante una hora, seguida a continuación por un cambio a 900 ml de SIF

4. Método Analítico: Cromatografía Líquida de Alta Resolución

40

Resultados:

**[0272]**

**Tabla 5C**

Tiempo (horas)		1	2	4	8	12	24	36
% Disuelto	Pellets Seltos	0,0	0,0	0,1	0,4	0,4	0,7	0,8
Medio	Pellets Encapsulados	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,9	1,0

45

**Proceso de Manipulación Indebida Simulada y Disolución (Pellets Machacados):**

**[0273]** Las formulaciones preparadas según el Ejemplo 5 se sometieron a un proceso de manipulación indebida simulada y a continuación se sometieron al siguiente método de ensayo de disolución. En el proceso de manipulación indebida los pellets de naltrexona recubiertos se molieron con un mortero y mano de mortero (24 golpes) siendo así reducidos a polvo para este estudio de disolución.

50

Método de Disolución:

[0274]

1. Aparato USP Tipo II (de paletas), a 50 rpm a 37°C
2. Tiempo de Muestreo: 45 minutos
3. Medios: 700 ml de SGF
4. Método Analítico: Cromatografía Líquida de Alta Resolución

Resultados:

[0275]

Tabla 5D

Tiempo (minutos)	45
% Disuelto Medio	46,4

Relación de Machacados : Intactos

[0276] La relación de machacados a intactos es la relación del % de disolución de los pellets machacados a los 45 minutos con respecto al % de disolución de los pellets intactos a las 36 horas. Se detallan a continuación los resultados. Resultados de la relación de machacados a intactos :  $46,4 / 0,8 = 58,0$

Estudio de Biodisponibilidad/Farmacocinética en Humanos In Vivo

[0277] Cápsulas fabricadas usando el proceso de este ejemplo y la fórmula anteriormente indicados se usaron en un Estudio Clínico para determinar la farmacocinética/biodisponibilidad de laS formulaciones de MEMs bajo distintas condiciones, y se compararon a continuación con la farmacocinética/biodisponibilidad de comprimidos de Naltrexona de Liberación Inmediata. Se administró a sujetos humanos una de las siguientes opciones: cápsulas de MEMs de HCl de Naltrexona intactas (1 cápsula o 5 cápsulas en estado de ayuno); MEMs de HCl de Naltrexona machacados (el contenido de 1 cápsula molido, en estado de ayuno); un comprimido como forma de dosificación de HCl de Naltrexona de liberación inmediata en estado de ayuno; o 1 cápsula de MEMs intacta con alimentación. El estudio es un estudio cruzado de 5 vías, monodosis y de etiqueta abierta en 15 sujetos sanos con 14 días de lavado entre tratamientos. Los tratamientos están diseñados de la manera siguiente:

- A. 1 x cápsula de MEM de naltrexona de 8 mg, intacta, en estado de ayuno.
- B. 1 x cápsula de MEM de naltrexona de 8 mg, con el contenido de la cápsula machacado, en estado de ayuno.
- C. 1 x cápsula de MEM de naltrexona de 8 mg, intacta, en estado de alimentación.
- D. 5 x cápsulas de MEM de naltrexona de 8 mg (40 mg), intactas, en estado de ayuno.
- E. 2 x comprimidos de liberación inmediata de naltrexona de 0,5 mg (1 mg), en estado de ayuno.

[0278] Las concentraciones en plasma demuestran que se produce una cantidad muy pequeña de liberación de naltrexona cuando los pellets de MEM de naltrexona se tomaron intactos. Están representados en la Figura 2 los datos de las curvas de la concentración de naltrexona (pg/ml) referida al tiempo. Los niveles de naltrexona en plasma aumentaron sustancialmente cuando los pellets de naltrexona se tomaron oralmente estando machacados/molidos, en estado de ayuno. La relación de la Cmáx media para MEMs Machacados (N = 14)/cápsula de MEMs Intacta (N = 15) es de 112,34. Análogamente, la relación de la AUCt media para MEMs machacados (N = 14)/cápsula de MEMs intacta (N = 15) es de 31,55.

Se expone en las siguientes Tablas 5E y 5F una comparación in vitro e in vivo de los MEMs no recubiertos del Ejemplo 1 y de los MEMs recubiertos del Ejemplo 5:

Tabla 5E

Formulación:		EJEMPLO 1 2 mg, no recubiertos	EJEMPLO 5 8 mg peso/15% Eudragit	
In Vitro	Liberación Cápsula intacta 36 h	0,124 mg	0,08 mg	
	Machacados	0,670 mg	3,71 mg	
	Relación Machacados: Intactos	5,4	46,4	
In Vivo	AUC (pg/ml*h)	Intactos	84,7	132,38*
		Machacados	373,4	4.177,3*
	Cmáx (pg/ml)	Intactos	5,3	4,44*
		Machacados	43,1	498,8*

\*normalizado a partir de datos de 5 \* 8 mg

Tabla 5F

	Cáp Intacta	Cáp Machacada	Cáp Intacta	Cáp Intacta	Comprimido IR
	8 mg	8 mg	8 mg	5 x 8 mg	2 x 0,5 mg
	Ayuno	Ayuno	Alimentación	Ayuno	Ayuno
	N= 15	14	14	15	6
Cmáx (pg/ml)	3,6	498,8	7,2	22,2	140,5

AUCt (pg.h/ml)	51,9	4.177,3	123,8	661,9	424,5
----------------	------	---------	-------	-------	-------

**Ejemplo 6****MEMs de HCl de Naltrexona de 2 mg recubiertos con copolímero metacrílico**

[0279] Se detalla a continuación en la Tabla 6A la formulación de HCl de naltrexona sin recubrimiento del Ejemplo 6:

**Tabla 6A**  
**Fórmula de los Pellets**

Ingrediente	Cant/unidad (mg)	Cant/lote (kg)
HCl de Naltrexona	2,0	0,10
Eudragit RSPO	88,0	4,40
Alcohol Estearílico	15,0	0,75
Ácido Esteárico	15,0	0,75
Hidroxitolueno Butilado (BHT)	1,0	0,05
Total	121,0	6,05

La formulación de HCl de naltrexona del Ejemplo 6 se preparó usando el proceso siguiente:

**Proceso****[0280]**

- Molienda:** Pasar las escamas de alcohol estearílico a través de un molino oscilante equipado con un tamiz de malla 16 para conseguir un polvo que es fácilmente mezclable.
- Mezcla:** Mezclar HCl de Naltrexona, Eudragit RSPO, Alcohol Estearílico molido, Ácido Esteárico y BHT en un mezclador de doble cuerpo.
- Extrusión:** Aportar continuamente el material mezclado de la Etapa 2 a una extrusora de doble husillo (Leistritz ZSE-27) a una velocidad que va de 2,9 kg/h a 4,8 kg/h. Extruir la mezcla a un intervalo de temperaturas del barril de 95°C y 105°C en forma de cordones de aproximadamente 1 mm de diámetro. Recoger los cordones extruidos sobre un transportador.
- Enfriamiento:** Dejar que los cordones se enfríen sobre el transportador.
- Peletización:** Cortar los cordones enfriados en forma de pellets de una longitud de aproximadamente 1 mm usando un Peletizador.
- Tamización:** Tamizar los pellets a través de un separador vibratorio usando una malla 16 TBC y un tamiz de malla 26 TBC. Recoger el material retenido sobre el tamiz de malla 26 TBC en calidad de producto deseado.

**Disolución In Vitro (Pellets Intactos):**

[0281] Las formulaciones preparadas según el Ejemplo 6 proporcionaron los siguientes resultados de disolución que se detallan en la Tabla 6B, al ser sometidas al siguiente método de ensayo de disolución in vitro.

Método:

**[0282]**

- Aparato USP Tipo II (de paletas), a 50 rpm a 37°C
- Tiempo de Muestreo: 1, 2, 4, 8, 12, 18, 24, 36 horas.
- Medios: 700 ml de SGF durante una hora, / 900 ml de SIF a continuación de ello
- Método Analítico: Cromatografía Líquida de Alta Resolución

Resultados:

**[0283]****Tabla 6B**

Tiempo (horas)	1	2	4	8	12	18	24	36
% Disuelto Medio	2,1	2,6	2,9	3,2	3,8	4,2	4,7	5,3

**Proceso de Manipulación Indebida Simulada y Disolución (Pellets Machacados):**

[0284] Las formulaciones preparadas según el Ejemplo 6 se sometieron a un proceso de manipulación indebida simulada y a continuación se sometieron al siguiente método de ensayo de disolución in vitro. Se detallan en la Tabla 6C los resultados de disolución para 1 hora. En el proceso de manipulación indebida, los pellets de naltrexona se molieron con un mortero y mano de mortero (24 golpes) quedando así reducidos a polvo para este estudio de disolución.

Método de Disolución:

**[0285]**

1. Aparato USP Tipo II (de paletas), a 50 rpm a 37°C
2. Tiempo de Muestreo: 45 minutos
3. Medios: 700 ml de SGF
4. Método Analítico: Cromatografía Líquida de Alta Resolución

Resultados:

**[0286]**

**Tabla 6C**

Tiempo (minutos)	45
% Disuelto Medio	31

**Relación de Machacados : Intactos**

**[0287]** La relación de machacados a intactos es la relación del % de disolución de los pellets machacados a los 45 minutos con respecto al % de disolución de los pellets intactos a las 36 horas.

Relación de machacados a intactos:  $31\% / 5,3\% = 5,8:1$

**[0288]** Los pellets de HCl de naltrexona preparados según el Ejemplo 6 y cuya formulación se detalla en la Tabla 6A se recubrieron adicionalmente con un recubrimiento hidrófobo. Los pellets se recubrieron hasta una ganancia de peso de un 15% con un recubrimiento hidrófobo (basado en Eudragit RS 30D). Se detalla en la tabla siguiente la formulación que tiene una ganancia de peso de un 15%:

**Tabla 6D**

**Fórmula de los Pellets Recubiertos para una Ganancia de Peso de un 15%**

Ingrediente	Cant/unidad (mg)	Cant/lote (kg)
Pellets de 2 mg de HCl de Naltrexona	121,0	0,500
Eudragit RS30D (sólidos)	18,2	0,075
Citrato de Trietilo	3,6	0,015
Cab-O-Sil	0,9	0,004
Total	143,7	0,594

Las formulaciones de HCl de naltrexona con recubrimiento del Ejemplo 6 se prepararon usando el proceso siguiente:

**Proceso**

**[0289]**

1. Dispersión de Recubrimiento Funcional: Mezclar Eudragit RS 30D con citrato de trietilo para plastificar durante 15 minutos. Dispersar Cab-O-Sil en agua suficiente para conseguir un total de una dispersión al 20% peso/peso de sólidos. Añadir la dispersión de Cab-O-Sil a la mezcla de Eudragit.
2. Recubrimiento Funcional: Aplicar por pulverización la dispersión de Eudragit a los pellets de Naltrexona preparados como se ha descrito anteriormente a una escala de 700 g usando un procesador de lecho fluido (GPCG-1) con las siguientes directrices para los parámetros:
  - Velocidad del Aire: 9,0 m/s
  - Temperatura del Aire de Entrada: 35°C
  - Velocidad de Pulverización de la Dispersión: 8,8 g/min.
3. Tamización: Tamizar los pellets a través de un tamiz de malla 14 US y de un tamiz de malla 20 US. Recoger el material retenido sobre el tamiz de malla 20 US en calidad de producto deseado.

**Disolución In Vitro (Pellets Intactos):**

**[0290]** Las formulaciones recubiertas con recubrimiento hidrófobo preparado según el Ejemplo 6 proporcionaron los siguientes resultados que se detallan en la Tabla 6E, al ser sometidas al siguiente método de ensayo de disolución in vitro.

Método:

**[0291]**

1. Aparato USP Tipo II (de paletas), a 50 rpm a 37°C

2. Tiempo de Muestreo: 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36 horas
3. Medios: 700 ml de SGF durante una hora, seguida a continuación por un cambio a 900 ml de SIF
4. Método Analítico: Cromatografía Líquida de Alta Resolución

5 Resultados:

[0292]

**Tabla 6E**

Tiempo (horas)	1	2	4	8	12	24	36
% Disuelto Medio	<0,6*	<0,6	<0,6	<0,6	<0,6	<0,6	<0,6
El límite de detección es el 0,6%							

**Proceso de Manipulación Indebida Simulada y Disolución (Pellets Machacados):**

10

[0293] Las formulaciones recubiertas preparadas según el Ejemplo 6 se sometieron a un proceso de manipulación indebida simulada y a continuación se sometieron al siguiente método de disolución. Se detallan en la Tabla 6F los resultados de disolución para 1 hora. En el proceso de manipulación indebida los pellets de naltrexona se molieron con un mortero y mano de mortero (24 golpes) quedando así reducidos a polvo para este estudio de disolución.

15

Método de Disolución: Igual que el anteriormente descrito

Resultados:

20

[0294]

**Tabla 6F**

Tiempo (horas)	1
% Disuelto Medio	7

**Relación de Machacados: Intactos**

25

[0295] La relación de machacados a intactos es la relación del % de disolución de los pellets machacados a 1 hora con respecto al % de disolución de los pellets intactos a las 36 horas.

[0296] Relación de machacados a intactos:  $7\% / 0,6\% = 12$  (nota: puesto que no se observó naltrexona detectable a partir de los pellets intactos, la relación de Machacados/Intactos podría ser muy superior a 12).

30

**Ejemplo 7**

**MEMs de HCl de Naltrexona de 3 mg Recubiertos con Copolímero Metacrílico y a continuación con Surelease**

35

[0297] En el Ejemplo 7 se preparó un recubrimiento secuencial en dos fases de los MEMs primero con Eudragit RS 30D hasta una ganancia de peso de un 15%, y a continuación con Surelease hasta una ganancia de peso adicional de un 10% (sobre la base de los pellets extruidos no recubiertos). Pellets que contenían 8 mg de Naltrexona y habían sido preparados como en el Ejemplo 5 se recubrieron con un copolímero metacrílico (Eudragit RS 30D) hasta una ganancia de peso de un 15%, y a continuación con etilcelulosa (Surelease) hasta una ganancia de peso de un 10%. Este producto presenta una disminución significativa de la liberación de Naltrexona desde los pellets intactos, potenciando al mismo tiempo la liberación superior desde pellets machacados. Se detalla en la siguiente Tabla 7A la formulación de HCl de naltrexona sin recubrimiento del Ejemplo 7.

40

**Tabla 7A**  
**Fórmula de los Pellets**

Ingrediente	Cant/unidad (mg)	Cant/lote (kg)
HCl de Naltrexona	8,0	2,40
Eudragit RSPO	84,0	25,20
Alcohol Estearílico	14,0	4,20
Ácido Esteárico	14,0	4,20
Hidroxitolueno Butilado (BHT)	1,0	0,30
Total	121,0	36,30

La formulación de HCl de naltrexona sin recubrimiento del Ejemplo 7 se preparó usando el proceso siguiente:

45

**Proceso**

[0298]

1. **Molienda:** Pasar las escamas de alcohol estearílico a través de un molino oscilante equipado con un tamiz de malla 16 para así conseguir un polvo que es fácilmente mezclable.
2. **Mezcla:** Mezclar HCl de Naltrexona, Eudragit RSPO, Alcohol Estearílico molido, Ácido Esteárico y BHT en un mezclador de doble cuerpo.
- 5 3. **Extrusión:** Aportar continuamente el material mezclado de la Etapa 2 a una extrusora de doble husillo (Leistritz ZSE-27) a una velocidad que va de 4,0 kg/h a 4,8 kg/h. Extruir la mezcla a un intervalo de temperaturas del barril de 85°C y 90°C en forma de cordones que van de 0,8 mm a 1,2 mm de diámetro. Recoger los cordones extruidos sobre un transportador.
4. **Enfriamiento:** Dejar que los cordones se enfríen sobre el transportador.
- 10 5. **Peletización:** Cortar los cordones enfriados en forma de pellets que tengan una longitud de 0,8 mm a 1,4 mm usando un Peletizador.
6. **Tamización:** Tamizar los pellets a través de un separador vibratorio usando una malla 16 TBC y un tamiz de malla 26 TBC. Recoger el material retenido sobre el tamiz de malla 26 TBC en calidad de producto deseado.
- 15 **[0299]** Los pellets de HCl de naltrexona preparados según el Ejemplo 7 y enumerados en la Tabla 7A se recubrieron adicionalmente con el recubrimiento hidrófobo. Los pellets se recubrieron hasta una ganancia de peso de un 15% con un copolímero metacrílico, seguido por una ganancia de peso de un 10% (sobre la base del pellet no recubierto) con etilcelulosa. Se enumeran en la tabla siguiente los pellets recubiertos.

**Tabla 7B**  
**Fórmula de Pellets Recubiertos para una Ganancia de Peso de un 15% con Copolímero Metacrílico seguida por una Ganancia de Peso de un 10% con Etilcelulosa**

Ingrediente	Cant/unidad (mg)	Cant/lote (kg)
Pellets de 8 mg de HCl de naltrexona (lote n.º 955-25)	121,0	0,500
Eudragit RS30D (sólidos)	182	0,075
Citrato de Trietilo	3,6	0,015
Cab-O-Sil	0,9	0,004
Surelease	12,1	0,050
Opadry Rosa	6,05	0,025
Total	161,85	0,669

20 La formulación de HCl de naltrexona recubierta se preparó usando el proceso siguiente:

**Proceso**

25 **[0300]**

1. **Dispersión de Recubrimiento Metacrílico:** Mezclar Eudragit RS 30D con citrato de trietilo para plastificar durante 15 minutos. Dispersar Cab-O-Sil en agua suficiente para conseguir un total de una dispersión al 20% peso/peso de sólidos. Añadir la dispersión de Cab-O-Sil a la mezcla de Eudragit.
- 30 2. **Dispersión de Recubrimiento de Etilcelulosa:** Mezclar Surelease con agua suficiente para conseguir un total de una dispersión al 15% peso/peso de sólidos.
3. **Dispersión de Recubrimiento de Color:** Mezclar Opadry con agua para conseguir una dispersión al 10% peso/peso.
4. **Recubrimiento Metacrílico:** Aplicar por pulverización la dispersión de Eudragit a los pellets de Naltrexona preparados como se ha descrito anteriormente a una escala de 700 g usando un procesador de lecho fluido (GPCG-1) con las siguientes directrices para los parámetros:
  - Velocidad del Aire: de 8,8 a 9,0 m/s
  - Temperatura del Aire de Entrada: 35°C
  - Velocidad de Pulverización de la Dispersión: 9,6 g/min.
- 35 5. **Recubrimiento de Etilcelulosa:** Una vez concluido el recubrimiento con Eudragit, aplicar por pulverización la dispersión de Surelease a los pellets recubiertos usando las siguientes directrices para los parámetros:
  - Velocidad del Aire: 9,0 m/s
  - Temperatura del Aire de Entrada: de 40°C a 45°C
  - Velocidad de Pulverización de la Dispersión: de 9,2 a 9,6 g/min.
- 40 6. **Recubrimiento de Color:** Una vez concluido el recubrimiento funcional, aplicar por pulverización dispersión de Opadry a los pellets recubiertos usando las siguientes directrices para los parámetros:
  - Flujo de Aire: de 8,8 a 9,0 m/s
  - Temperatura del Aire de Entrada: 50°C
  - Velocidad de Pulverización de la Dispersión: 9,3 g/min.
- 45 7. **Tamización:** Tamizar los pellets a través de un tamiz de malla 14 US y de un tamiz de malla 20 US. Recoger el material retenido sobre el tamiz de malla 20 US en calidad de producto deseado.
- 50

**Disolución In Vitro (Pellets Intactos):**

**[0301]** Las formulaciones recubiertas con recubrimiento hidrófobo (recubrimiento de copolímero metacrílico y recubrimiento de etilcelulosa) preparadas según el Ejemplo 7 proporcionaron los siguientes resultados que se detallan en la Tabla 7E al ser sometidas al siguiente método de disolución in vitro.

Método:

**[0302]**

1. Aparato USP Tipo II (de paletas), a 50 rpm a 37°C
2. Tiempo de Muestreo: 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36 horas
3. Medios: 700 ml de SGF durante una hora, seguida a continuación por un cambio a 900 ml de SIF
4. Método Analítico: Cromatografía Líquida de Alta Resolución

Resultados:

**[0303]****Tabla 7C**

Tiempo (horas)	1	2	4	8	12	24	36
% Disuelto Medio	<0,15*	<0,15	<0,15	<0,15	<0,15	0,2	0,4

\*por debajo del límite de detección (0,15%)

**Proceso de Manipulación Indebida Simulada y Disolución (Pellets Machacados):**

**[0304]** Las formulaciones preparadas según el Ejemplo 7 se sometieron a un proceso de manipulación indebida simulada y a continuación se sometieron al siguiente método de ensayo de disolución. En el proceso de manipulación indebida, los pellets de naltrexona recubiertos se molieron con un mortero y mano de mortero (24 golpes) siendo así reducidos a polvo para este estudio de disolución. Se detallan en la Tabla 7D los resultados de disolución.

Método de Disolución:

**[0305]**

1. Aparato USP Tipo II (de paletas), a 50 rpm a 37°C
2. Tiempo de Muestreo: 45 minutos
3. Medios: 700 ml de SGF
4. Método Analítico: Cromatografía Líquida de Alta Resolución

Resultados:

**[0306]****Tabla 7D**

Tiempo (minutos)	45
% Disuelto Medio	37

**Relación de Machacados: Intactos:**

**[0307]** La relación de machacados a intactos es la relación del % de disolución de los pellets machacados a los 45 minutos con respecto al % de disolución de los pellets intactos a las 36 horas.

Relación de machacados a intactos: 92,5

**Ejemplo 8****MEMs de HCl de Naltrexona de 8 mg Recubiertos con Surelease y a continuación con Copolímero Metacrílico**

**[0308]** Pellets que contenían 8 mg de Naltrexona se prepararon como en el Ejemplo 5 y se recubrieron con etilcelulosa (Surelease) hasta una ganancia de peso de un 10%, seguido por copolímero metacrílico (Eudragit RS 30D) hasta una ganancia de peso de un 15% (sobre la base de los pellets no recubiertos). Este producto presenta una disminución significativa de la liberación de Naltrexona desde pellets intactos, potenciando al mismo tiempo la liberación superior desde pellets machacados.

**[0309]** Se detalla a continuación en la Tabla 8A la formulación de HCl de naltrexona sin recubrimiento del Ejemplo 8.

**Tabla 8A**  
**Fórmula de los Pellets**

Ingrediente	Cant/unidad (mg)	Cant/lote (kg)
HCl de Naltrexona	8,0	2,40
Eudragit RSPO	84,0	25,20
Alcohol Estearílico	14,0	4,20
Ácido Esteárico	14,0	4,20
Hidroxitolueno Butilado (BHT)	1,0	0,30
Total	121,0	36,30

La formulación de HCl de naltrexona sin recubrimiento del Ejemplo 8 se preparó usando el proceso siguiente:

**Proceso**

**[0310]**

1. Molienda: Pasar las escamas de alcohol estearílico a través de un molino oscilante equipado con un tamiz de malla 16 para así conseguir un polvo que es fácilmente mezclable.
2. Mezcla: Mezclar HCl de Naltrexona, Eudragit RSPO, Alcohol Estearílico molido, Ácido Esteárico y BHT en un mezclador de doble cuerpo.
3. Extrusión: Aportar continuamente el material mezclado de la Etapa 2 a una extrusora de doble husillo (Leistritz ZSE-27) a una velocidad que va de 4,0 kg/h a 4,8 kg/h. Extruir la mezcla a un intervalo de temperaturas del barril de 85°C y 90°C en forma de cordones de 0,8 mm a 1,2 mm de diámetro. Recoger los cordones extruidos sobre un transportador.
4. Enfriamiento: Dejar que los cordones se enfríen sobre el transportador.
5. Peletización: Cortar los cordones enfriados en forma de pellets de una longitud de 0,8 mm a 1,4 mm usando un Peletizador.
6. Tamización: Tamizar los pellets a través de un separador vibratorio usando una malla 16 TBC y un tamiz de malla 26 TBC. Recoger el material retenido sobre el tamiz de malla 26 TBC en calidad de producto deseado.

**[0311]** Los pellets de HCl de naltrexona preparados según el Ejemplo 8 y enumerados en la Tabla 8A se recubrieron adicionalmente con el recubrimiento hidrófobo. Los pellets se recubrieron hasta una ganancia de peso de un 10% con etilcelulosa seguido por una ganancia de peso de un 15% con polímero metacrílico (basado en los pellets no recubiertos). Se enumeran en la tabla siguiente los pellets recubiertos.

**Tabla 8B**  
**Fórmula de Pellets Recubiertos para una Ganancia de Peso de un 10% con Etilcelulosa seguida por una Ganancia de Peso de un 15% con Copolímero Metacrílico**

Ingrediente	Cant/unidad (mg)	Cant/lote (kg)
Pellets de 8 mg de HCl de Naltrexona	121,0	0,500
Surelease	12,1	0,050
Eudragit RS30D (sólidos)	18,2	0,075
Citrato de Trietilo	3,6	0,015
Cab-O-Sil	0,9	0,004
Opadry Rosa	6,05	0,025
Total	161,85	0,669

**[0312]** La formulación de HCl de naltrexona con recubrimiento del Ejemplo 8 se preparó usando el proceso siguiente:

**Proceso**

**[0313]**

1. Dispersión de Recubrimiento de Etilcelulosa: Mezclar Surelease con agua suficiente para conseguir un total de una dispersión al 15% peso/peso de sólidos.
2. Dispersión de Recubrimiento Metacrílico: Mezclar Eudragit RS 30D con citrato de trietilo para plastificar durante 15 minutos. Dispersar Cab-O-Sil en agua suficiente para conseguir un total de una dispersión al 20% peso/peso de sólidos. Añadir la dispersión de Cab-O-Sil a la mezcla de Eudragit.
3. Dispersión de Recubrimiento de Color: Mezclar Opadry con agua para conseguir una dispersión al 10% peso/peso.
4. Recubrimiento de Etilcelulosa: Aplicar por pulverización la dispersión de Surelease a los pellets recubiertos a una escala de 700 g usando un procesador de lecho fluido (GPCG-1) con las siguientes directrices para los parámetros:
  - Velocidad del Aire: de 9,0 a 9,2 m/s
  - Temperatura del Aire de Entrada: 50°C
  - Velocidad de Pulverización de la Dispersión: 10 g/min.
5. Recubrimiento Metacrílico: Una vez concluido el recubrimiento de Surelease, aplicar por pulverización la dispersión



de Eudragit a los pellets de Naltrexona preparados como se ha descrito anteriormente usando un procesador de lecho fluido usando las siguientes directrices para los parámetros:

- Velocidad del Aire: de 9,0 m/s
- Temperatura del Aire de Entrada: 35°C
- Velocidad de Pulverización de la Dispersión: 10,7 g/min.

6. **Recubrimiento de Color:** Una vez concluido el recubrimiento funcional, aplicar por pulverización dispersión de Opadry a los pellets recubiertos usando las siguientes directrices para los parámetros:

- Velocidad del Aire: de 750 a 760 CFM
- Temperatura del Aire de Entrada: 50°C

• Velocidad de Pulverización de la Dispersión: 9,2 g/min.

7. **Tamización:** Tamizar los pellets a través de un tamiz de malla 14 US y de un tamiz de malla 20 US.

Recoger el material retenido sobre el tamiz de malla 20 US en calidad de producto deseado.

8. **Curado:** Colocar los pellets tamizados en un horno a 45°C, retirar una parte a las 24 horas y el material restante a las 48 horas.

### Disolución In Vitro (Pellets Intactos):

[0314] Las formulaciones recubiertas con recubrimiento hidrófobo (recubrimientos de etilcelulosa y copolímero metacrílico) preparadas según el Ejemplo 8 proporcionaron los siguientes resultados de disolución que se detallan en la Tabla 8C, al ser sometidas al siguiente método de disolución.

Método:

#### [0315]

1. Aparato USP Tipo II (de paletas), a 50 rpm a 37°C
2. Tiempo de Muestreo: 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36 horas
3. Medios: 700 ml de SGF durante una hora, seguida a continuación por un cambio a 900 ml de SIF
4. Método Analítico: Cromatografía Líquida de Alta Resolución

Resultados:

#### [0316]

**Tabla 8C**

Tiempo (horas)	1	2	4	8	12	24	36
% Disuelto Medio	0,1	0,1	0,2	0,3	0,3	0,5	0,7

### Proceso de Manipulación Inadecuada Simulada y Disolución (Pellets Machacados):

[0317] Las formulaciones preparadas según el Ejemplo 8 se sometieron a un proceso de manipulación inadecuada simulada y a continuación se sometieron al siguiente método de ensayo de disolución. En el proceso de manipulación inadecuada, los pellets de naltrexona recubiertos se molieron con un mortero y mano de mortero (24 golpes) siendo así reducidos a polvo para este estudio de disolución. Se detallan en la Tabla 8D los resultados de disolución.

Método de Disolución:

#### [0318]

1. Aparato USP Tipo II (de paletas), a 50 rpm a 37°C
2. Tiempo de Muestreo: 45 minutos
3. Medios: 700 ml de SGF
4. Método Analítico: Cromatografía Líquida de Alta Resolución

Resultados:

#### [0319]

**Tabla 8D**

Tiempo (minutos)	45
% Disuelto Medio	30

### Relación de Machacados: Intactos

[0320] La relación de machacados a intactos es la relación del % de disolución de los pellets machacados a los 45 minutos con respecto al % de disolución de los pellets intactos a las 36 horas. Se detallan a continuación los resultados. Relación de machacados a intactos: 42,9

**Comparación de los tres Pellets Recubiertos al 25%**

[0321] En los Ejemplos 4, 7 y 8, pellets de MEM de naltrexona se recubrieron con un total de un 25% de recubrimiento con distintos materiales o secuencias de recubrimiento. Se da a continuación la comparación de las relaciones de machacados a intactos:

**Tabla 8F**

	25% de Eudragit RS	15% de Eudragit RS y a continuación 10% de Surelease	10% de Surelease y a continuación 15% de Eudragit RS
% Disuelto Machacados	47	37	43
% Disuelto Intactos	0,3	0,3	0,7
Relación Machacados/Intactos	157	93	43

[0322] Sobre la base de los datos de disolución in vitro de pellets de MEM machacados e intactos, el recubrimiento del 25% de Eudragit RS parece ser ligeramente mejor que los recubrimientos de combinación.

**Ejemplo 9**

[0323] En este ejemplo profético pueden prepararse como se indica a continuación Comprimidos de 10 mg de Clorhidrato de Oxidona de Liberación Controlada. Clorhidrato de oxidona de Fabricación Orgánica (10 mg/comprimido) y lactosa secada por atomización (71,25 mg/comprimido) se transfieren a un mezclador apropiadamente dimensionado y se mezclan durante aproximadamente 6 minutos. Se dispersa en etanol Eudragit® RS PM en polvo (6 mg/comprimido). Mientras están mezclándose los polvos, los polvos son granulados con la dispersión y se continúa la mezcla hasta formarse una masa granular húmeda. Se añade etanol adicional de ser necesario para alcanzar el punto final de granulación. La granulación es transferida a un secador de lecho fluido y secada a 30°C, y a continuación se hace pasar a través de un tamiz de malla 12. El Eudragit® RS PM restante (9 mg/comprimido) se dispersa en un disolvente de 90 partes de etanol y 10 partes de agua purificada, y se aplica por pulverización a los gránulos en el secador/granulador de lecho fluido a 30°C. A continuación el granulado se hace pasar por el tamiz de malla 12. Se funde alcohol estearílico (25 mg/comprimido) a aproximadamente entre 60 y 70°C. Los gránulos calientes se devuelven al mezclador. Mientras se efectúa la mezcla, se añade el alcohol estearílico fundido. Los gránulos recubiertos se retiran del mezclador y se dejan enfriar. A continuación de ello, dichos gránulos recubiertos se hacen pasar a través de un tamiz de malla 12. A continuación, el granulado es mezclado en un mezclador adecuado con partículas de naltrexona del Ejemplo 5 y excipientes farmacéuticamente deseables para formación de comprimidos, como por ejemplo talco y estearato de magnesio, y se comprime para obtener comprimidos.

**Ejemplo 10**

Método de Tratamiento del Dolor

[0324] La forma de dosificación oral según la presente invención puede ser administrada a un paciente para proporcionar alivio del dolor. La forma de dosificación oral puede comprender una cantidad oralmente eficaz de un agonista opioide y un antagonista opioide que se hace sustancialmente no liberable. El recubrimiento de las partículas que contienen antagonista sirve para reducir beneficiosamente la fuga de antagonista desde partículas intactas con contenido de antagonista.

[0325] Cuando la forma de dosificación oral es administrada oralmente y entregada al tracto GI de un paciente que tenga necesidad de terapia contra el dolor, el agonista opioide se libera desde la forma de dosificación durante la digestión normal, proporcionando analgesia al paciente. Sin embargo, el antagonista opioide, debido a que se ha hecho sustancialmente no liberable, no se libera sustancialmente durante su tránsito por el tracto GI. Preferiblemente, la forma sustancialmente no liberable del antagonista es resistente a laxantes (aceite mineral) que se usan para gestionar el tránsito colónico retardado o los estados de aclorhidria. En los pacientes que toman la forma de dosificación oral de acuerdo con las instrucciones, sin manipularla indebidamente (por ejemplo mediante agitación mecánica, calentamiento o disolución en un disolvente), el antagonista opioide no será absorbido durante ningún intervalo de tiempo durante la dosificación de la formulación en cantidad suficiente tal que dé como resultado una reducción de la eficacia analgésica del agonista opioide. En otras palabras, la cantidad de antagonista opioide liberada desde la forma de dosificación intacta (al ser administrada oralmente) y absorbida desde el tracto GI y acumulada en el cuerpo del paciente no ascendería hasta un nivel que afecte o varíe de manera significativa la eficacia analgésica de la dosis de agonista opioide incluida en la forma de dosificación.

**Ejemplo 11**

Método para Evitar el Abuso de un Agonista Opiode

[0326] La forma de dosificación oral según la presente invención puede ser usada para evitar el potencial de abuso de un agonista opioide contenido en la misma. La forma de dosificación oral comprende un agonista opioide en combinación con un antagonista opioide. El antagonista opioide está presente en una forma que es sustancialmente no liberable durante la digestión. Así, cuando la forma de dosificación oral es aportada al tracto GI oralmente según lo

previsto, sin haber sido objeto de manipulación indebida, se evita sustancialmente que el antagonista sea liberado al sistema GI. Sin embargo, si la forma de dosificación oral es manipulada indebidamente, por ejemplo mediante agitación mecánica (por ejemplo mediante machacadura, cizalladura o molienda), calor (por ejemplo a temperaturas de más de 45°C, preferiblemente entre 45° y 50°C) o disolución de la forma de dosificación en un disolvente (con o sin calentamiento), el antagonista opioide queda disponible para amortiguar los efectos del opioide. Así, cuando la forma de dosificación es manipulada indebidamente y a continuación administrada por vía oral, intranasal, parenteral o sublingual, el efecto del agonista opioide es bloqueado al menos parcialmente por el antagonista opioide.

### Ejemplo 12

[0327] En este ejemplo profético pueden prepararse como se indica a continuación Cápsulas de Liberación Controlada de HCl de Hidromorfona con Pellets de HCl de naltrexona. Se detalla a continuación en la Tabla 12A la formulación:

<i>Ingrediente</i>	<i>Cant/unidad (mg)</i>
HCl de Hidromorfona	12,0
Eudragit RSPO	76,5
Etilcelulosa	4,5
Alcohol Estearílico	27,0
Opadry Rosa	6,0
Pellets de HCl de Naltrexona (Ejemplo 5)	149,7
Total	275,7
Cápsulas de Gelatina Dura	√

Las cápsulas del Ejemplo 5 se preparan usando el proceso siguiente:

### Proceso

#### [0328]

1. Molienda: Pasar escamas de Alcohol Estearílico a través de un molino de impacto.
2. Mezcla: Mezclar HCl de Hidromorfona, Eudragit, Etilcelulosa y Alcohol Estearílico molido en un mezclador de doble cuerpo.
3. Extrusión: Aportar continuamente el material mezclado a una extrusora de doble husillo y recoger los cordones resultantes sobre un transportador.
4. Enfriamiento: Dejar que los cordones se enfríen sobre el transportador.
5. Peletización: Cortar los cordones enfriados en forma de pellets usando un Peletizador.
6. Tamización: Tamizar los pellets y recoger la fracción de tamización deseada.
7. Recubrimiento pelicular: Aplicar por pulverización una dispersión de Opadry Rosa en agua a los pellets de opioide en un lecho fluido.
8. Encapsulación: Llenar cápsulas de gelatina dura con los pellets de HCl de Hidromorfona extruidos y recubiertos a razón de 126 mg y con los pellets de HCl de Naltrexona (del Ejemplo 5) a razón de 149,7 mg.

[0329] Les resultarán obvias a los expertos en la materia variaciones de la presente invención, y se pretende que las mismas queden comprendidas dentro del alcance de las reivindicaciones que acompañan a la presente.

### Ejemplo 13

#### Ejemplo 13a

[0330] En el Ejemplo 13a, los pellets de HCl de naltrexona preparados según el Ejemplo 5 y enumerados en la Tabla 5A se recubrieron adicionalmente con un recubrimiento hidrófobo. Los pellets se recubrieron hasta una ganancia de peso de un 25% con un recubrimiento hidrófobo (basado en Eudragit RS 30D). Se enumeran en la tabla siguiente los pellets recubiertos.

<i>Ingrediente</i>	<i>Cant/unidad (mg)</i>	<i>Cant/lote (kg)</i>
Pellets de 8 mg de HCl de Naltrexona	121,0	7,00
Eudragit RS30D (sólidos)	30,25	1,75
Citrato de Trietilo	6,05	0,35
Cab-O-Sil	1,51	0,09
Opadry Blanco Y-5-18024A	6,05	0,35
Total	164,86	9,54

Se describe a continuación el proceso utilizado para preparar los pellets del Ejemplo 13a:

**Proceso**

**[0331]**

- 5 1. Dispersión de Recubrimiento Funcional: Mezclar Eudragit RS 30D con citrato de trietilo para plastificar durante 15 minutos. Dispersar Cab-O-Sil en agua suficiente para conseguir un total de una dispersión al 20% peso/peso de sólidos. Añadir la dispersión de Cab-O-Sil a la mezcla de Eudragit.
- 10 2. Dispersión de Recubrimiento de Color: Mezclar Opadry con agua para obtener una dispersión al 10% peso/peso.
3. Recubrimiento Funcional: Aplicar por pulverización la dispersión de Eudragit a los pellets de Naltrexona preparados como se ha indicado anteriormente a una escala de 9 kg usando un procesador de lecho fluido (GPCG-15) con las siguientes directrices para los parámetros:
  - Flujo de Aire: de 400 a 450 CFM
  - Temperatura del Aire de Entrada: 40°C
  - Velocidad de Pulverización de la Dispersión: de 75 a 90 g/min.
- 15 4. Recubrimiento de Color: Una vez concluido el recubrimiento funcional, aplicar por pulverización dispersión de Opadry a los pellets recubiertos usando las siguientes directrices para los parámetros:
  - Flujo de Aire: de 400 a 450 CFM
  - Temperatura del Aire de Entrada: 50 - 55°C
  - Velocidad de Pulverización de la Dispersión: de 60 a 70 g/min.
- 20 5. Tamización: Tamizar los pellets a través de un separador vibratorio usando una malla 14 TBC y un tamiz de malla 26 TBC. Recoger el material retenido sobre el tamiz de malla 26 TBC en calidad de producto deseado.
6. Encapsulación: Llenar cápsulas de gelatina dura con los pellets tamizados hasta un peso objetivo de 164,86 mg.

**Disolución In Vitro (pellets intactos)**

25 **[0332]** Las formulaciones recubiertas con el recubrimiento hidrófobo en el Ejemplo 13a en forma de pellets sueltos y de pellets encapsulados proporcionaron los siguientes resultados que se detallan en la Tabla 13B, al ser sometidas al siguiente método de disolución in vitro.

30 Método de Disolución:

**[0333]**

- 35 1. Aparato USP Tipo II (de paletas), a 50 rpm a 37°C
2. Tiempo de Muestreo: 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36 horas
3. Medios: 700 ml de SGF durante una hora, seguida a continuación por un cambio a 900 ml de SIF
4. Método Analítico: Cromatografía Líquida de Alta Resolución

Resultados:

40 **[0334]**

**Tabla 13B**

Tiempo (horas)		1	2	4	8	12	24	36
% Disuelto	Pellets Suelos	0,0	0,0	0,1	0,2	0,3	0,3	0,3
Medio	Pellets Encapsulados	0,0	0,0	0,1	0,2	0,4	0,4	0,5

**Proceso de Manipulación Indebida Simulada y Disolución (Pellets Machacados):**

45 **[0335]** Las formulaciones preparadas según el Ejemplo 13a se sometieron a un proceso de manipulación indebida simulada y a continuación se sometieron al siguiente método de ensayo de disolución. En el proceso de manipulación indebida los pellets de naltrexona recubiertos se molieron con un mortero y mano de mortero (24 golpes) siendo así reducidos a polvo para este estudio de disolución.

50 Método de Disolución:

**[0336]**

- 55 1. Aparato USP Tipo II (de paletas), a 50 rpm a 37°C
2. Tiempo de Muestreo: 45 minutos
3. Medios: 700 ml de SGF
4. Método Analítico: Cromatografía Líquida de Alta Resolución

Resultados:

60 **[0337]**

Tabla 13C

Tiempo (minutos)	45
% Disuelto Medio	27

**Relación de Machacados:Intactos**

5 [0338] La relación de machacados a intactos es la relación del % de disolución de los pellets machacados a los 45 minutos con respecto al % de disolución de los pellets intactos a las 36 horas. Se detallan a continuación los resultados. Resultados de la relación de machacados a intactos : 27,0/0,5 = 54

**Ejemplo 13b**

10 [0339] En el Ejemplo 13b, los pellets de HCl de naltrexona preparados según el Ejemplo 5 y enumerados en la Tabla 5A se recubrieron adicionalmente con un recubrimiento hidrófobo. Los pellets se recubrieron hasta una ganancia de peso de un 30% con un recubrimiento hidrófobo (basado en Surelease E-7-10901). Se enumeran en la tabla los pellets recubiertos.

Tabla 13D  
Fórmula de Pellets Recubiertos Encapsulados para una Ganancia de Peso de un 30%

Ingrediente	Cant/unidad (mg)	Cant/lote (kg)
Pellets de 8 mg de HCl de Naltrexona	121,0	7,00
Surelease (sólidos)	36,3	2,10
Opadry Blanco Y-5-18024A	6,05	0,35
Total	163,35	9,45

15 El proceso utilizado para preparar los pellets del Ejemplo 13A fue el siguiente:

**Proceso****[0340]**

- 20 1. Dispersión de Recubrimiento Funcional: Mezclar Eudragit RS 30D con citrato de trietilo para plastificar durante 15 minutos. Dispersar Cab-O-Sil en agua suficiente para conseguir un total de una dispersión al 20% peso/peso de sólidos. Añadir la dispersión de Cab-O-Sil a la mezcla de Eudragit.
- 25 2. Dispersión de Recubrimiento de Color: Mezclar Opadry con agua para obtener una dispersión al 10% peso/peso.
3. Recubrimiento Funcional: Aplicar por pulverización la dispersión de Eudragit a los pellets de Naltrexona preparados como se ha descrito anteriormente a una escala de 9 kg usando un procesador de lecho fluido (GPCG-15) con las siguientes directrices para los parámetros:
- Flujo de Aire: de 400 a 450 CFM
  - Temperatura del Aire de Entrada: 40°C
  - 30 • Velocidad de Pulverización de la Dispersión: de 75 a 90 g/min.
4. Recubrimiento de Color: Una vez concluido el recubrimiento funcional, aplicar por pulverización dispersión de Opadry a los pellets recubiertos usando las siguientes directrices para los parámetros:
- Flujo de Aire: de 400 a 450 CFM
  - Temperatura del Aire de Entrada: 50 - 55°C
  - 35 • Velocidad de Pulverización de la Dispersión: de 60 a 70 g/min.
5. Tamización: Tamizar los pellets a través de un separador vibratorio usando una malla 14 TBC y un tamiz de malla 26 TBC. Recoger el material retenido sobre el tamiz de malla 26 TBC en calidad de producto deseado.
6. Encapsulación: Llenar cápsulas de gelatina dura con los pellets tamizados hasta un peso objetivo de 164,86 mg.

**40 Disolución In Vitro (pellets intactos)**

[0341] Las formulaciones recubiertas con el recubrimiento hidrófobo en el Ejemplo 13b en forma de pellets sueltos y de pellets encapsulados proporcionaron los siguientes resultados que se indican en la Tabla 13E, al ser sometidas al siguiente método de disolución in vitro.

45 Método de Disolución:

**[0342]**

- 50 1. Aparato USP Tipo II (de paletas), a 50 rpm a 37°C
2. Tiempo de Muestreo: 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36 horas
3. Medios: 700 ml de SGF durante una hora, seguida a continuación por un cambio a 900 ml de SIF
4. Método Analítico: Cromatografía Líquida de Alta Resolución

Resultados:

[0343]

**Tabla 13E**

Tiempo (horas)		1	2	4	8	12	24	36
% Disuelto	Pellets Suelos	0,3	0,3	0,4	0,7	0,9	1,4	1,7
Medio	Pellets Encapsulados	0,4	0,5	0,6	0,7	0,9	1,3	1,6

5 **Proceso de Manipulación Indebida Simulada y Disolución (Pellets Machacados):**

[0344] Las formulaciones preparadas según el Ejemplo 13b se sometieron a un proceso de manipulación indebida simulada y a continuación se sometieron al siguiente método de ensayo de disolución. En el proceso de manipulación indebida, los pellets de naltrexona recubiertos se molieron con un mortero y mano de mortero (24 golpes) siendo así reducidos a polvo para este estudio de disolución.

Método de Disolución:

[0345]

- 5. Aparato USP Tipo II (de paletas), a 50 rpm a 37°C
- 6. Tiempo de Muestreo: 45 minutos
- 7. Medios: 700 ml de SGF
- 8. Método Analítico: Cromatografía Líquida de Alta Resolución

Resultados:

[0346]

**Tabla 13F**

Tiempo (minutos)	45
% Disuelto Medio	26

25 **Relación de Machacados: Intactos**

[0347] La relación de machacados a intactos es la relación del % de disolución de los pellets machacados a los 45 minutos con respecto al % de disolución de los pellets intactos a las 36 horas. Se detallan a continuación los resultados. Resultados de la relación de machacados a intactos :  $26,0/1,6 = 16,3$

30 **Estudio de Farmacocinética/Biodisponibilidad en Humanos In Vivo**

[0348] Cápsulas fabricadas usando el proceso anteriormente indicado de los Ejemplos 13a y b se usaron en dos Estudios Clínicos independientes para determinar la farmacocinética/biodisponibilidad de las formulaciones de MEMs bajo distintas condiciones, y se compararon a continuación con la farmacocinética/biodisponibilidad de comprimidos de Naltrexona de Liberación Inmediata. Se administró a sujetos humanos cápsulas de MEMs de HCl de Naltrexona intactas (1 cápsula en ayuno ó 5 cápsulas en ayuno); MEMs de HCl de Naltrexona machacados (el contenido de 1 cápsula molido, en estado de ayuno); un comprimido como forma de dosificación de HCl de Naltrexona de liberación inmediata en estado de ayuno; ó 1 cápsula de MEMs intacta en estado de alimentación. Estos estudios fueron estudios cruzados de 5 vías, monodosis y de etiqueta abierta en sujetos sanos. Los tratamientos están diseñados de la manera siguiente:

- A. 1 x cápsula de MEM de naltrexona de 8 mg, intacta, en estado de ayuno.
- B. 1 x cápsula de MEM de naltrexona de 8 mg, con el contenido de la cápsula machacado, en estado de ayuno.
- C. 1 x cápsula de MEM de naltrexona de 8 mg, intacta, en estado alimentado.
- D. 5 x cápsulas de MEM de naltrexona de 8 mg (40 mg), intactas, en estado de ayuno.
- E. 1 x comprimido de liberación inmediata de naltrexona de 1 mg, en estado de ayuno.

[0349] Las concentraciones en plasma preliminares obtenidas demuestran que se produce una cantidad insignificante de liberación de naltrexona cuando se tomaron intactos pellets de MEM de naltrexona. Están representados en las Figuras 3 y 4 los datos de las curvas de la concentración de Naltrexona (pg/ml) referida al tiempo. Los niveles de naltrexona en plasma experimentaron un incremento sustancial cuando los pellets de naltrexona se tomaron oralmente machacados/molidos en estado de ayuno. La relación de la  $C_{máx}$  media para MEMs Machacados/cápsula de MEMs Intacta para el recubrimiento de Eudragit del 25% y para el recubrimiento de Surelease del 30% es de 187,91 y de 71,98, respectivamente. Análogamente, la relación de la AUCt media para MEMs machacados/cápsula de MEMs intacta para el recubrimiento de Eudragit del 25% y para el recubrimiento de Surelease del 30% es de 66,07 y 39,27, respectivamente.

Se presenta en la siguiente Tabla 13G una comparación in vitro e in vivo de los MEMs recubiertos de los Ejemplos 13a y 13b:

**Tabla 13G**

Formulación:		EJEMPLO 13a 8 mg peso/25% Eudragit	EJEMPLO 13b 8 mg peso/30% Surelease	
In Vitro	Liberación Cápsula 36h intacta	0,5%	1,6%	
	Machacados	27%	26%	
	Relación Machacados:Intactos	54	16,3	
In Vivo	AUC (pg/ml*h)	Intactos*	55,78	85,15
		Machacados	3.685,37	3.344,09
	Cmáx (pg/ml)	Intactos*	1,73	6,74
		Machacados	325,1	485,15

\*normalizados a partir de datos de 5 \* 8 mg

**Tabla 13H**

	Cáp Intacta	Cáp Machacada	Cáp Intacta	Cáp Intacta	Comprimido IR
	8 mg	8 mg	8 mg	5 x 8 mg	1 x 1 mg
	Ayuno	Ayuno	Alimentación	Ayuno	Ayuno
	N= 20	20	19	19	20
Cmáx (pg/ml) Ejemplos 13a	1,52	325,10	1,74	8,63	218,03
AUCt (pg.h/ml) Ejemplo 13a	27,61	3.685,37	21,41	278,9	578,92
Cmáx (pg/ml) Ejemplo 13b	7,28	485,15	8,48	33,68	292,23
AUCt (pg.h/ml) Ejemplo 13b	22,11	3.344,09	65,56	425,76	543,59

**Otras realizaciones de la presente invención:**

5 [0350]

1. Producto farmacéutico que comprende:

10

- a) una partícula extruída que comprende un antagonista opioide dispersado en un primer material hidrófobo; y
- b) una capa que comprende un segundo material hidrófobo dispuesta en torno a la partícula extruída, estando el segundo material hidrófobo en una cantidad de entre aproximadamente un 5% y aproximadamente un 30% del peso de la partícula extruída.

15

2. Producto farmacéutico que comprende:

20

- a) una pluralidad de partículas extruídas que comprenden un antagonista opioide dispersado en un primer material hidrófobo y una capa que comprende un segundo material hidrófobo dispuesto en torno a cada una de las partículas extruídas, estando el segundo material hidrófobo en una cantidad de entre aproximadamente un 5% y aproximadamente un 30% del peso de las partículas extruídas;

25

- b) una pluralidad de partículas que comprenden un agonista opioide dispersado en un tercer material hidrófobo; y

- c) una cápsula que contiene la pluralidad de partículas de agonista opioide y la pluralidad de partículas extruídas de antagonista opioide.

3. Producto farmacéutico que comprende:

30

- una pluralidad de partículas extruídas, comprendiendo cada una de las partículas un antagonista opioide dispersado en una matriz; y

una capa dispuesta en torno a las partículas extruídas;

35

de manera que la matriz y la capa secuestran el antagonista opioide en una forma de dosificación intacta.

4. Producto farmacéutico del punto 2, en el que las partículas de agonista opioide se forman por extrusión.

40

5. Producto farmacéutico de cualquiera de los puntos 1 a 3, en el que las partículas de antagonista opioide se forman

- a) mezclando el antagonista opioide y el primer material hidrófobo para formar una mezcla;

- b) calentando la mezcla a una temperatura suficiente para por lo menos reblandecer la mezcla;

45

c) extruyendo la mezcla para formar un cordón; y

d) cortando el cordón en partículas.

5 6. Producto farmacéutico del punto 5, en el que las partículas de antagonista opioide tienen un diámetro medio de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 6,0 mm.

7. Producto farmacéutico del punto 4, en el que las partículas de agonista opioide se forman

10 a) mezclando el agonista opioide y el tercer material hidrófobo para formar una mezcla;

b) calentando la mezcla a una temperatura suficiente para por lo menos reblandecer la mezcla;

15 c) extruyendo la mezcla para formar un cordón; y

d) cortando el cordón en partículas.

8. Producto farmacéutico del punto 3, en el que la matriz comprende un primer material hidrófobo.

20 9. Producto farmacéutico del punto 8, en el que la capa comprende un segundo material hidrófobo.

25 10. Producto farmacéutico de los puntos 1, 2 u 8, en el que el primer material hidrófobo se selecciona del grupo consistente en un polímero celulósico, polímero y copolímero acrílico, polímero y copolímeros de ácido metacrílico, goma laca, ceína, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, y mezclas de cualesquiera de los anteriores.

30 11. Producto farmacéutico del punto 9, en el que el segundo material hidrófobo se selecciona del grupo consistente en un polímero celulósico, polímero y copolímero acrílico, polímero y copolímeros de ácido metacrílico, goma laca, ceína, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, y mezclas de cualesquiera de los anteriores.

12. Producto farmacéutico del punto 9, en el que el primer material hidrófobo y el segundo material hidrófobo son iguales.

35 13. Producto farmacéutico del punto 9, que comprende además una segunda pluralidad de partículas farmacéuticamente aceptables, comprendiendo cada una de la segunda pluralidad de partículas un agonista opioide dispersado en un tercer material hidrófobo.

40 14. Producto farmacéutico del punto 13, en el que el tercer material hidrófobo se selecciona del grupo consistente en un polímero celulósico, polímero y copolímero acrílico, polímero y copolímeros de ácido metacrílico, goma laca, ceína, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, y mezclas de cualesquiera de los anteriores.

15. Producto farmacéutico del punto 13, en el que el primer material hidrófobo, el segundo material hidrófobo y el tercer material hidrófobo son iguales.

45 16. Producto farmacéutico del punto 13, en el que el primer material hidrófobo y el tercer material hidrófobo son iguales.

17. Producto farmacéutico del punto 13, en el que el segundo material hidrófobo y el tercer material hidrófobo son iguales.

50 18. Producto farmacéutico del punto 2, en el que la cantidad de antagonista opioide liberado después de la ingestión de una forma de dosificación manipulada indebidamente es eficaz para bloquear el efecto eufórico del agonista opioide.

55 19. Producto farmacéutico del punto 13, en el que la cantidad de antagonista opioide liberado después de la ingestión de una forma de dosificación manipulada indebidamente es eficaz para bloquear el efecto eufórico del agonista opioide.

60 20. Producto farmacéutico de cualquiera de los puntos 1 a 3, en el que la pluralidad de partículas tiene un diámetro medio de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 3 mm.

65 21. Producto farmacéutico de los puntos 2 ó 13, en el que el agonista opioide se selecciona del grupo consistente en alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, becitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, demitiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptacina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, etorfina, dihidroetorfina, fentanilo y derivados, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofantaniilo, meperidina,



meptacínol, metazocina, metadona, metopon, morfina, mirofina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, nalbufeno, normorfina, norpípanona, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfanol, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, proheptacina, promedol, properidina, propoxifeno, sufentanilo, tilidina, tramadol, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de cualesquiera de los anteriores.

22. Producto farmacéutico de los puntos 2 ó 13, en el que el agonista opioide se selecciona del grupo consistente en hidrocodona, morfina, hidromorfona, oxicodona, codeína, levorfanol, meperidina, metadona, oximorfona, buprenorfina, fentanilo y derivados de los mismos, dipípanona, heroína, tramadol, etorfina, dihidroetorfina, butorfanol, levorfanol, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, mezclas de cualesquiera de los anteriores.

23. Producto farmacéutico de cualquiera de los puntos 1 a 3, en el que el antagonista opioide se selecciona del grupo consistente en naltrexona, naloxona, nalmefero, ciclazacina, levalorfan, sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y mezclas de cualesquiera de los anteriores.

24. Producto farmacéutico de cualquiera de los puntos 1 a 3, en el que el antagonista opioide es naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

25. Producto farmacéutico del punto 3, en el que la matriz es capaz de secuestrar el antagonista sin la capa, y la capa potencia el secuestro.

26. Producto farmacéutico del punto 3, en el que la capa es capaz de secuestrar el antagonista sin la matriz, y la matriz potencia el secuestro.

27. Producto farmacéutico del punto 3, en el que la matriz es incapaz de secuestrar el antagonista sin la capa, la capa es incapaz de secuestrar el antagonista sin la matriz y la matriz y la capa conjuntamente son capaces de secuestrar el antagonista.

28. Producto farmacéutico que comprende:

una pluralidad de partículas extruídas, comprendiendo cada una de las partículas un antagonista opioide dispersado en una matriz; y

una capa dispuesta en torno a las partículas;

la matriz y la capa secuestran el antagonista opioide en la forma de dosificación de tal manera que la relación de la cantidad de antagonista liberado desde la forma de dosificación después de la manipulación indebida con respecto a la cantidad del antagonista liberado desde la forma de dosificación intacta, basándose en la disolución a 1 hora de la forma de dosificación en 700 ml de SGF usando un aparato de Tipo USP II (paletas) a 50 rpm a 37 grados C, es de aproximadamente 20:1 ó mayor, aproximadamente 50:1 ó mayor, aproximadamente 100:1 ó mayor, aproximadamente 150:1 ó mayor, o aproximadamente 1.000:1 ó mayor.

29. Producto farmacéutico del punto 28, en el que la relación de la cantidad de antagonista liberado desde la forma de dosificación después de la manipulación indebida con respecto a la cantidad del antagonista liberado desde la forma de dosificación intacta, basándose en la disolución a 2 horas de la forma de dosificación en 700 ml de SGF usando un aparato USP de Tipo II (paletas) a 50 rpm a 37 grados C, con un cambio a 900 ml de SIF a 1 hora, es de aproximadamente 20:1 ó mayor, aproximadamente 50:1 ó mayor, aproximadamente 100:1 ó mayor, aproximadamente 150:1 ó mayor, o aproximadamente 1.000:1 ó mayor.

30. Producto farmacéutico del punto 28, en el que la relación de la cantidad de antagonista liberado desde la forma de dosificación después de la manipulación indebida con respecto a la cantidad del antagonista liberado desde la forma de dosificación intacta, basándose en la disolución a 4 horas de la forma de dosificación en 700 ml de SGF usando un aparato USP de Tipo II (paletas) a 50 rpm a 37 grados C, con un cambio a 900 ml de SIF a 1 hora, es de aproximadamente 20:1 ó mayor, aproximadamente 50:1 ó mayor, aproximadamente 100:1 ó mayor, aproximadamente 150:1 ó mayor, o aproximadamente 1.000:1 ó mayor.

31. Producto farmacéutico del punto 28, en el que la relación de la cantidad de antagonista liberado desde la forma de dosificación después de la manipulación indebida con respecto a la cantidad del antagonista liberado desde la forma de dosificación intacta, basándose en la disolución a 12 horas de la forma de dosificación en 700 ml de SGF usando un aparato USP de Tipo II (paletas) a 50 rpm a 37 grados C, con un cambio a 900 ml de SIF a 1 hora, es de aproximadamente 20:1 ó mayor, aproximadamente 50:1 ó mayor, aproximadamente 100:1 ó mayor, aproximadamente 150:1 ó mayor, o aproximadamente 1.000:1 ó mayor.

32. Producto farmacéutico del punto 28, en el que la relación de la cantidad de antagonista liberado desde la forma de dosificación después de la manipulación indebida con respecto a la cantidad del antagonista liberado desde la forma de dosificación intacta, basándose en la disolución a 24 horas de la forma de dosificación en 700 ml de SGF

usando un aparato USP de Tipo II (paletas) a 50 rpm a 37 grados C, con un cambio a 900 ml de SIF a 1 hora, es aproximadamente 20:1 ó mayor, aproximadamente 50:1 ó mayor, aproximadamente 100:1 ó mayor, aproximadamente 150:1 ó mayor, o aproximadamente 1.000:1 ó mayor.

5 33. Producto farmacéutico del punto 28, en el que la relación de la cantidad de antagonista liberado desde la forma de dosificación después de la manipulación indebida con respecto a la cantidad del antagonista liberado desde la forma de dosificación intacta, basándose en la disolución a 36 horas de la forma de dosificación en 700 ml de SGF usando un aparato USP de Tipo II (paletas) a 50 rpm a 37 grados C, con un cambio a 900 ml de SIF a 1 hora, es aproximadamente 20:1 ó mayor, aproximadamente 50:1 ó mayor, aproximadamente 100:1 ó mayor, aproximadamente 150:1 ó mayor, o aproximadamente 1.000:1 ó mayor.

34. Producto farmacéutico que comprende:

15 una pluralidad de partículas extruídas, comprendiendo cada una de las partículas un antagonista opioide dispersado en una matriz; y

20 una capa dispuesta en torno a las partículas; de manera que la matriz y la capa secuestran el antagonista opioide en la forma de dosificación de tal manera que el porcentaje en peso de antagonista liberado desde la forma de dosificación intacta, basándose en la disolución a 1 hora de la forma de dosificación en 700 ml de SGF usando un aparato USP de Tipo II (paletas) a 50 rpm a 37 grados C es menor que el 1,0% en peso, menor que el 0,5% en peso, menor que el 0,2% en peso, o menor que el 0,1% en peso.

25 35. Producto farmacéutico del punto 34, en el que el porcentaje en peso de antagonista liberado desde la forma de dosificación intacta, basándose en la disolución a 2 horas de la forma de dosificación en 700 ml de SGF usando un aparato USP de Tipo II (paletas) a 50 rpm a 37 grados C, con un cambio a 900 ml de SIF a 1 hora, es menor que el 2,0% en peso, menor que el 1,0% en peso, menor que el 0,5% en peso, o menor que el 0,25% en peso.

30 36. Producto farmacéutico del punto 34, en el que el porcentaje en peso de antagonista liberado desde la forma de dosificación intacta, basándose en la disolución a 4 horas de la forma de dosificación en 700 ml de SGF usando un aparato USP de Tipo II (paletas) a 50 rpm a 37 grados C, con un cambio a 900 ml de SIF a 1 hora, es menor que el 2,2% en peso, menor que el 1,5% en peso, menor que el 1,0% en peso, o menor que el 0,75% en peso.

35 37. Producto farmacéutico del punto 34, en el que el porcentaje en peso de antagonista liberado desde la forma de dosificación intacta, basándose en la disolución a 12 horas de la forma de dosificación en 700 ml de SGF usando un aparato USP de Tipo II (paletas) a 50 rpm a 37 grados C, con un cambio a 900 ml de SIF a 12 horas, es menor que el 3,0% en peso, menor que el 1,8% en peso, menor que el 1,25% en peso, o menor que el 0,3% en peso.

40 38. Producto farmacéutico del punto 34, en el que el porcentaje en peso de antagonista liberado desde la forma de dosificación intacta, basándose en la disolución a 24 horas de la forma de dosificación en 700 ml de SGF usando un aparato USP de Tipo II (paletas) a 50 rpm a 37 grados C, con un cambio a 900 ml de SIF a 1 hora, es menor que el 4,8% en peso, menor que el 2,5% en peso, menor que el 1,8% en peso, o menor que el 0,4% en peso.

45 39. Producto farmacéutico del punto 34, en el que el porcentaje en peso de antagonista liberado desde la forma de dosificación intacta, basándose en la disolución a 36 horas de la forma de dosificación en 700 ml de SGF usando un aparato USP de Tipo II (paletas) a 50 rpm a 37 grados C, con un cambio a 900 ml de SIF a 1 hora, es menor que el 7,0% en peso, menor que el 6,5% en peso, menor que el 3,0% en peso, o menor que el 1,5% en peso.

40. Producto farmacéutico que comprende:

50 una pluralidad de partículas extruídas, comprendiendo cada una de las partículas un antagonista opioide dispersado en una matriz; y

55 una capa dispuesta en torno a las partículas; de manera que la matriz y la capa secuestran el antagonista opioide en la forma de dosificación de tal modo que la forma de dosificación intacta libera un 1,0% o menos de antagonista a 1 hora, un 2,0% o menos de antagonista a 2 horas, un 2,2% o menos de antagonista a 4 horas, un 3,0% o menos de antagonista a 12 horas, un 4,8% o menos de antagonista a 24 horas, y un 7,0% o menos de antagonista a 36 horas, basándose en la disolución de la forma de dosificación en 700 ml de SGF usando un aparato USP de Tipo II (paletas) a 50 rpm a 37 grados C durante la primera hora, seguido por un cambio a 900 ml de SIF a continuación.

65 41. Producto farmacéutico del punto 40, en el que la forma de dosificación intacta libera un 0,5% o menos de antagonista a 1 hora, un 1,0% o menos de antagonista a 2 horas, un 1,5% o menos de antagonista a 4 horas, un 1,8% o menos de antagonista a 12 horas, un 2,5% o menos de antagonista a 24 horas, y un 6,5% o menos de antagonista a 36 horas, basándose en la disolución de la forma de dosificación en 700 ml de SGF usando un aparato USP de Tipo II (paletas) a 50 rpm a 37 grados C durante la primera hora, seguido por un cambio a 900 ml de SIF a continuación.

5 42. Producto farmacéutico del punto 40, en el que la forma de dosificación intacta libera un 0,2% o menos de antagonista a 1 hora, un 0,5% o menos de antagonista a 2 horas, un 1,0% o menos de antagonista a 4 horas, un 1,25% o menos de antagonista a 12 horas, un 1,8% o menos de antagonista a 24 horas, y un 3,0% o menos de antagonista a 36 horas, basándose en la disolución de la forma de dosificación en 700 ml de SGF usando un aparato USP de Tipo II (paletas) a 50 rpm a 37 grados C durante la primera hora, seguido por un cambio a 900 ml de SIF a continuación.

10 43. Producto farmacéutico del punto 40, en el que la forma de dosificación intacta libera un 0,1% o menos de antagonista a 1 hora, un 0,25% o menos de antagonista a 2 horas, un 0,75% o menos de antagonista a 4 horas, un 0,3% o menos de antagonista a 12 horas, un 0,4% o menos de antagonista a 24 horas, y un 1,5% o menos de antagonista a 36 horas, basándose en la disolución de la forma de dosificación en 700 ml de SGF usando un aparato USP de Tipo II (paletas) a 50 rpm a 37 grados C durante la primera hora, seguido por un cambio a 900 ml de SIF a continuación.

15 44. Producto farmacéutico del punto 2, en el que el porcentaje en peso del agonista liberado desde la forma de dosificación después de la manipulación indebida, basándose en la disolución a 1 hora de la forma de dosificación en 700 ml de SGF usando un aparato USP de Tipo II (paletas) a 50 rpm a 37 grados C, es menor que el 50% en peso, menor que el 40% en peso, o menor que el 35% en peso.

20 45. Producto farmacéutico del punto 13, en el que el porcentaje en peso del agonista liberado desde la forma de dosificación después de la manipulación indebida, basándose en la disolución a 1 hora de la forma de dosificación en 700 ml de SGF usando un aparato USP de Tipo II (paletas) a 50 rpm a 37 grados C, es menor que el 50% en peso, menor que el 40% en peso, o menor que el 35% en peso.

25 46. Producto farmacéutico del punto 22, en el que el porcentaje en peso del agonista liberado desde la forma de dosificación después de la manipulación indebida, basándose en la disolución a 1 hora de la forma de dosificación en 700 ml de SGF usando un aparato USP de Tipo II (paletas) a 50 rpm a 37 grados C, es menor que el 50% en peso, menor que el 40% en peso, o menor que el 35% en peso.

30 47. Producto farmacéutico de cualquiera de los puntos 7 y 28 a 46, en el que las partículas de antagonista opioide tienen un diámetro medio de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 6,0 mm.

35 48. Producto farmacéutico de cualquiera de los puntos 28 a 46, en el que las partículas de antagonista opioide se forman

- a) mezclando el antagonista opioide y un primer material hidrófobo para formar una mezcla;
- 40 b) calentando la mezcla a una temperatura suficiente para por lo menos reblandecer la mezcla;
- c) extruyendo la mezcla para formar un cordón; y
- d) cortando el cordón en partículas.

45 49. Producto farmacéutico del punto 48, en el que las partículas de antagonista opioide tienen un diámetro medio de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 6,0 mm.

50 50. Producto farmacéutico que comprende una pluralidad de partículas que comprenden un agonista opioide y una capa dispuesta en torno a las partículas de agonista opioide; y una pluralidad de partículas de antagonista opioide y una capa dispuesta en torno a las partículas de antagonista opioide, en donde las partículas de agonista y las partículas de antagonista son similares en una propiedad seleccionada del grupo consistente en aspecto, textura, olor, sabor, dureza, forma, tamaño o una combinación de las mismas.

55 51. Producto farmacéutico que comprende una pluralidad de partículas que comprenden un agonista opioide y una capa dispuesta en torno a las partículas de agonista opioide; y una pluralidad de partículas de antagonista opioide y una capa dispuesta en torno a las partículas de antagonista opioide, en donde las partículas de agonista y las partículas de antagonista son virtualmente indistinguibles en una propiedad seleccionada del grupo consistente en aspecto, textura, olor, sabor, dureza, forma, tamaño o una combinación de las mismas.

60 52. Método de preparación de un producto farmacéutico, que comprende

preparar una pluralidad de partículas que comprenden un agonista opioide;

preparar una pluralidad de partículas que comprenden, un antagonista opioide;

65 aplicar una capa a las partículas de agonista opioide y las partículas de antagonista opioide de tal manera que las partículas de agonista opioide y las partículas de antagonista opioide sean similares en cuanto a aspecto.

53. Método de preparación de un producto farmacéutico, que comprende

preparar una pluralidad de partículas que comprenden un agonista opioide;

preparar una pluralidad de partículas que comprenden un antagonista opioide;

aplicar una capa a las partículas de agonista opioide y las partículas de antagonista opioide de tal manera que las partículas de agonista opioide y las partículas de antagonista opioide sean virtualmente indistinguibles en cuanto a aspecto.

54. Método de preparación de un producto farmacéutico, que comprende

a) dispersar un antagonista opioide en un primer material hidrófobo mediante extrusión para formar una partícula; y

b) disponer una capa que comprende un segundo material hidrófobo en torno a la partícula, estando el segundo material hidrófobo en una cantidad de entre aproximadamente un 5% y aproximadamente un 30% del peso de la partícula.

55. Método de preparación de un producto farmacéutico, que comprende:

a) dispersar un antagonista opioide en un primer material hidrófobo mediante extrusión para formar una pluralidad de partículas y disponer una capa que comprende un segundo material hidrófobo en torno a cada una de las partículas, estando el segundo material hidrófobo en una cantidad de entre aproximadamente un 5% y aproximadamente un 30% del peso de las partículas;

b) dispersar un agonista opioide en un tercer material hidrófobo para formar una pluralidad de partículas; y

c) alojar la pluralidad de partículas de agonista opioide y la pluralidad de partículas de antagonista opioide en una cápsula.

56. Método de preparación de un producto farmacéutico, que comprende:

dispersar un antagonista opioide en una matriz mediante extrusión para formar una pluralidad de partículas farmacéuticamente aceptables y disponer una capa sobre cada una de las partículas de tal manera que la matriz y la capa secuestren el antagonista opioide en una forma de dosificación intacta.

57. Producto farmacéutico, que comprende:

una pluralidad de partículas extruídas, comprendiendo cada una de las partículas un antagonista opioide dispersado en una matriz; y

una capa dispuesta en torno a las partículas;

de manera que la matriz secuestra el antagonista opioide en una forma de dosificación intacta.

58. Producto farmacéutico de cualquiera de los puntos 1 a 3, en el que la relación de la C<sub>max</sub> media de antagonista proporcionada después de la administración de una sola dosis de una forma de dosificación manipulada indebidamente a una población de pacientes, con respecto a la C<sub>max</sub> media del antagonista proporcionada después de la administración de una sola dosis de una forma de dosificación intacta a una población de pacientes es de aproximadamente 20:1 ó mayor.

59. Producto farmacéutico del punto 58, en el que la relación de la C<sub>max</sub> media de antagonista proporcionada después de la administración de una sola dosis de una forma de dosificación manipulada indebidamente a una población de pacientes, con respecto a la C<sub>max</sub> media del antagonista proporcionada después de la administración de una sola dosis de una forma de dosificación intacta a una población de pacientes es de aproximadamente 100:1 ó mayor.

60. Producto farmacéutico del punto 58, en el que la relación de la C<sub>max</sub> media de antagonista proporcionada después de la administración de una sola dosis de una forma de dosificación manipulada indebidamente a una población de pacientes, con respecto a la C<sub>max</sub> media del antagonista proporcionada después de la administración de una sola dosis de una forma de dosificación intacta a una población de pacientes es de aproximadamente 125:1 ó mayor.

61. Producto farmacéutico del punto 58, en el que la relación de la C<sub>max</sub> media de antagonista proporcionada después de la administración de una sola dosis de una forma de dosificación manipulada indebidamente a una

población de pacientes, con respecto a la Cmax media del antagonista proporcionada después de la administración de una sola dosis de una forma de dosificación intacta a una población de pacientes es de aproximadamente 150:1 ó mayor.

5 62. Producto farmacéutico de cualquiera de los puntos 28 a 33, 44 a 46 ó 58 a 61, en el que dicha manipulación indebida se realiza por machacadura hasta obtener un polvo.

63. Producto farmacéutico del punto 62, en el que dicha machacadura se realiza con un mortero y una mano de mortero.

10 64. Producto farmacéutico que comprende:

una pluralidad de partículas extruídas que comprenden aproximadamente 2 mg de naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable dispersada en una matriz; y una capa dispuesta en torno a las partículas; de modo que la matriz y la capa secuestran la naltrexona o sal de la misma en la forma de dosificación de tal manera que la forma de dosificación intacta libera 0,065 mg o menos de antagonista a 36 horas, basándose en la disolución de la forma de dosificación en 700 ml de SGF durante una hora, y a continuación en 900 ml de SIF, usando un aparato USP de Tipo II (paletas) a 50 rpm y a 37 grados C.

20 65. Producto farmacéutico del punto 64, en el que la forma de dosificación intacta libera 0,04 mg ó menos de antagonista a 36 horas, basándose en la disolución de la forma de dosificación en 700 ml de SGF durante una hora y a continuación en 900 ml de SIF después de ello, usando un aparato USP de Tipo II (paletas) a 50 rpm y a 37 grados C.

25 66. Producto farmacéutico que comprende:

una pluralidad de partículas extruídas que comprenden aproximadamente 8 mg de naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable dispersada en una matriz; y una capa dispuesta en torno a las partículas; de modo que la matriz y la capa secuestran la naltrexona o sal de la misma en la forma de dosificación de tal manera que la forma de dosificación intacta libera 0,08 mg o menos de antagonista a 36 horas, basándose en la disolución de la forma de dosificación en 700 ml de SGF durante una hora, y a continuación en 900 ml de SIF, usando un aparato USP de Tipo II (paletas) a 50 rpm y a 37 grados C.

35 67. Producto farmacéutico del punto 64, en el que la forma de dosificación intacta libera 0,12 mg ó menos de antagonista a 36 horas, basándose en la disolución de la forma de dosificación en 700 ml de SGF durante una hora y a continuación en 900 ml de SIF después de ello, usando un aparato USP de Tipo II (paletas) a 50 rpm y a 37 grados C.

40 68. Producto farmacéutico que comprende:

a) una partícula extruída que comprende clorhidrato de naltrexona dispersado en un primer material hidrófobo seleccionado del grupo consistente en una resina acrílica, alcohol estearílico, ácido esteárico y una mezcla de los mismos; y

45 b) una capa que comprende un segundo material hidrófobo dispuesto en torno a la partícula, seleccionándose el segundo material hidrófobo del grupo consistente en una alquilcelulosa, una resina acrílica, y una mezcla de las mismas.

50 69. Producto farmacéutico que comprende:

a) una pluralidad de partículas extruídas que comprenden clorhidrato de naltrexona dispersado en un primer material hidrófobo seleccionado del grupo consistente en una resina acrílica, alcohol estearílico, ácido esteárico y una mezcla de los mismos y una capa que comprende un segundo material hidrófobo seleccionado del grupo consistente en una alquilcelulosa, una resina acrílica, y una mezcla de los mismos, dispuesto en torno a cada una de las partículas;

55 b) una pluralidad de partículas que comprenden un agonista opioide seleccionado del grupo consistente en oxycodona, hidrocodona, hidromorfona y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, dispersado en un tercer material hidrófobo seleccionado del grupo consistente en una resina acrílica, alcohol estearílico, ácido esteárico y una mezcla de los mismos;

y

65 c) una cápsula que contiene la pluralidad de partículas de agonista opioide y la pluralidad de partículas de clorhidrato de naltrexona.

70. Producto farmacéutico que comprende:

una pluralidad de partículas extruídas, comprendiendo cada una de las partículas clorhidrato de naltrexona dispersado en una matriz que comprende un material hidrófobo seleccionado del grupo consistente en una resina acrílica, alcohol estearílico, ácido esteárico y una mezcla de los mismos; y una capa que comprende un material seleccionado del grupo consistente en una alquilcelulosa, una resina acrílica, y una mezcla de las mismas, dispuesto en torno a las partículas;

de manera que la matriz y la capa secuestran el clorhidrato de naltrexona en una forma de dosificación intacta.

71. Producto farmacéutico de cualquiera de los puntos 68 a 70, en el que el clorhidrato de naltrexona está en una cantidad de entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 12 mg.

72. Producto farmacéutico del punto 71, en el que el clorhidrato de naltrexona está en una cantidad de entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 8 mg.

73. Producto farmacéutico de cualquiera de los puntos 68 a 70, en el que las partículas de clorhidrato de naltrexona comprenden más de un 90% de material hidrófobo.

74. Producto farmacéutico del puntos 73, en el que las partículas de clorhidrato de naltrexona comprenden más de un 95% de material hidrófobo.

75. Producto farmacéutico de cualquiera de los puntos 68 a 70, en el que la capa está en una cantidad de entre aproximadamente un 5% y aproximadamente un 30% del peso de las partículas de clorhidrato de naltrexona.

76. Producto farmacéutico que comprende:

una pluralidad de partículas extruídas, comprendiendo cada una de las partículas un antagonista opioide dispersado en una matriz; y

una capa dispuesta en torno a las partículas;

de manera que la matriz y la capa secuestran el antagonista opioide en una forma de dosificación intacta,

en donde la capa comprende un polímero acrílico y un polímero celulósico en disposición bilaminar.

77. Producto farmacéutico del punto 76, en el que el polímero acrílico está dispuesto en torno a las partículas de antagonista y el polímero celulósico está dispuesto en torno a las partículas de antagonista recubiertas por capas con polímero acrílico.

78. Producto farmacéutico del punto 1 ó 2, en el que el segundo material hidrófobo está en una cantidad de entre aproximadamente un 16% y aproximadamente un 30% del peso de las partículas.

79. Producto farmacéutico del punto 1 ó 2, en el que el segundo material hidrófobo está en una cantidad de entre aproximadamente un 20% y aproximadamente un 29% del peso de las partículas.

80. Producto farmacéutico del punto 1 ó 2, en el que el segundo material hidrófobo está en una cantidad de entre aproximadamente un 22% y aproximadamente un 28% del peso de las partículas.

81. Producto farmacéutico de cualquiera de los puntos 1 a 3, en el que la capa está sustancialmente desprovista de antagonista.

82. Producto farmacéutico de cualquiera de los puntos 1 a 3, en el que la forma de dosificación está desprovista de antagonista de liberación inmediata.

83. Producto farmacéutico del punto 63, en el que dicha machacadura se realiza con 24 golpes de un mortero y mano de mortero.

84. Producto farmacéutico que comprende:

a) una partícula extruída que comprende un agente adverso o antagonista dispersado en un primer material hidrófobo; y

b) una capa que comprende un segundo material hidrófobo dispuesto en torno a la partícula, estando el segundo material hidrófobo en una cantidad de entre aproximadamente un 5% y aproximadamente un 30% del peso de la partícula extruída.

85. Producto farmacéutico que comprende:

5 a) una pluralidad de partículas extruídas que comprenden un agente adverso o antagonista dispersado en un primer material hidrófobo y una capa que comprende un segundo material hidrófobo dispuesto en torno a cada una de las partículas, estando el segundo material hidrófobo en una cantidad de entre aproximadamente un 5% y aproximadamente un 30% del peso de las partículas;

10 b) una pluralidad de partículas que comprenden un agente activo dispersado en un tercer material hidrófobo; y

c) una cápsula que contiene la pluralidad de partículas de agente activo y la pluralidad de partículas de agente adverso o antagonista.

15 86. Producto farmacéutico que comprende:

una pluralidad de partículas extruídas, comprendiendo cada una de las partículas un agente adverso o antagonista dispersado en una matriz; y una capa dispuesta en torno a las partículas;

20 de manera que la matriz y la capa secuestran el agente adverso o antagonista en una forma de dosificación intacta.

87. Producto farmacéutico del punto 6, en el que las partículas de antagonista opioide tienen una longitud media de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 6,0 mm.

25 88. Producto farmacéutico del punto 47, en el que las partículas de antagonista opioide tienen una longitud media de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 6,0 mm.

89. Producto farmacéutico del punto 49, en el que las partículas de antagonista opioide tienen una longitud media de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 6,0 mm.

30 90. Producto farmacéutico de cualquiera de los puntos 1 a 3, en el que la relación de la AUC media de antagonista proporcionada después de la administración de una sola dosis de una forma de dosificación manipulada indebidamente a una población de pacientes, con respecto a la AUC media del antagonista proporcionada después de la administración de una sola dosis de una forma de dosificación intacta a una población de pacientes es de aproximadamente 5:1 ó mayor.

35 91. Producto farmacéutico del punto 90, en el que la relación de la AUC media de antagonista proporcionada después de la administración de una sola dosis de una forma de dosificación manipulada indebidamente a una población de pacientes, con respecto a la AUC media del antagonista proporcionada después de la administración de una sola dosis de una forma de dosificación intacta a una población de pacientes es de aproximadamente 25:1 ó mayor.

40 92. Producto farmacéutico del punto 90, en el que la relación de la AUC media de antagonista proporcionada después de la administración de una sola dosis de una forma de dosificación manipulada indebidamente a una población de pacientes, con respecto a la AUC media del antagonista proporcionada después de la administración de una sola dosis de una forma de dosificación intacta a una población de pacientes es de aproximadamente 75:1 ó mayor.

45 93. Producto farmacéutico del punto 90, en el que la relación de la AUC media de antagonista proporcionada después de la administración de una sola dosis de una forma de dosificación manipulada indebidamente a una población de pacientes, con respecto a la AUC media del antagonista proporcionada después de la administración de una sola dosis de una forma de dosificación intacta a una población de pacientes es de aproximadamente 200:1 ó mayor.

50 94. Producto farmacéutico del punto 2, en el que el agonista opioide es oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

55 95. Producto farmacéutico del punto 2, en el que el agonista opioide es hidromorfona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

60 96. Producto farmacéutico del punto 2, en el que el agonista opioide es hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

65 97. Producto farmacéutico del punto 2, en el que el agonista opioide es oximorfona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

98. Producto farmacéutico del punto 2, en el que el agonista opioide es morfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

5 99. Método de tratamiento del dolor, que comprende administrar oralmente un producto farmacéutico de cualquiera de los puntos 2 ó 13, a un paciente que lo necesite.

100. Método de administración que comprende administrar oralmente un producto farmacéutico de cualquiera de los puntos 1 ó 2 a un paciente.

10 101. Producto farmacéutico que comprende:

a) una partícula que comprende un antagonista opioide dispersado en un primer material hidrófobo; y

15 b) una capa que comprende un segundo material hidrófobo dispuesto en torno a la partícula, de modo que la relación de la AUC media de antagonista proporcionada después de la administración de una sola dosis de una forma de dosificación manipulada indebidamente que comprende el producto a una población de pacientes, con respecto a la AUC media del antagonista proporcionada después de la administración de una sola dosis de una forma de dosificación intacta que comprende el producto a una población de pacientes, es aproximadamente 5:1 ó mayor.

20

102. Producto farmacéutico que comprende:

a) una partícula que comprende un antagonista opioide dispersado en un primer material hidrófobo; y

25 b) una capa que comprende un segundo material hidrófobo dispuesto en torno a la partícula, de modo que la relación de la AUC media de antagonista proporcionada después de la administración de una sola dosis de una forma de dosificación manipulada indebidamente que comprende el producto a una población de pacientes, con respecto a la AUC media del antagonista proporcionada después de la administración de una sola dosis de una forma de dosificación intacta que comprende el producto a una población de pacientes, es aproximadamente 20:1 ó mayor.

30



## REIVINDICACIONES

1. Producto farmacéutico que comprende:
  - 5 a) una primera pluralidad de partículas extruídas que comprenden un agente adverso dispersado en una matriz y una capa que cubre por lo menos una parte de las partículas extruídas, en donde la matriz comprende un primer material hidrófobo y la capa comprende un segundo material hidrófobo; y
  - 10 b) una segunda pluralidad de partículas farmacéuticamente aceptables que comprenden un agente activo dispersado en una matriz, en donde la matriz comprende un tercer material hidrófobo,  
en donde la matriz y la capa de la primera pluralidad de partículas secuestran el agente adverso en una forma de dosificación intacta.
- 15 2. Producto farmacéutico de la reivindicación 1, en el que el agente adverso es
  - (i) un antagonista del agente activo; o
  - 20 (ii) un agente adverso diferente a un antagonista, pudiendo crear dicho agente adverso un efecto desagradable si se administra en forma no secuestrada y seleccionándose preferentemente dicho agente adverso del grupo consistente en eméticos, irritantes y agentes amargantes.
- 25 3. Producto farmacéutico de la reivindicación 1 ó 2, en el que las partículas de agente activo y las partículas de agente adverso son similares o virtualmente indistinguibles en cuanto a una propiedad seleccionada del grupo consistente en aspecto, textura, olor, sabor, dureza, forma, tamaño o una combinación de las mismas.
4. Producto farmacéutico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, el cual es una forma de dosificación oral.
- 30 5. Producto farmacéutico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el primer, el segundo y el tercer materiales hidrófobos se seleccionan del grupo consistente en un polímero celulósico, polímero y copolímero acrílico, polímero y copolímeros de ácido metacrílico, goma laca, ceína, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, y mezclas de cualesquiera de los anteriores, siendo el primer material hidrófobo y el segundo material hidrófobo preferiblemente iguales, o siendo el primer material hidrófobo, el segundo material hidrófobo y el tercer material hidrófobo preferiblemente iguales, o siendo el primer material hidrófobo y el tercer material hidrófobo preferiblemente iguales, o siendo el segundo material hidrófobo y el tercer material hidrófobo preferiblemente iguales.
- 35 6. Producto farmacéutico de la reivindicación 5, en el que la capa comprende
  - 40 (i) un copolímero de amonio metacrilato; y/o
  - (ii) un polímero alquilcelulósico, preferentemente etilcelulosa; y/o
  - 45 (iii) un polímero acrílico y un polímero celulósico en disposición bilaminar.
7. Producto farmacéutico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el agente activo se selecciona del grupo consistente en agonistas opioides, benzodiazepinas, barbitúricos y estimulantes del sistema nervioso central.
- 50 8. Producto farmacéutico de la reivindicación 7, en el que
  - (i) el agente activo es un agonista opioide y el agente adverso es un antagonista opioide; o
  - 55 (ii) el agente activo es un agonista opioide y el agente adverso es un agente adverso diferente a un antagonista según se define en la reivindicación 2(ii).
9. Producto farmacéutico de la reivindicación 8, el cual es una forma de dosificación oral en la que el agente activo es un agonista opioide y el agente adverso es un antagonista opioide, y en donde dicha forma de dosificación oral comprende uno o más fármacos además del agonista y el antagonista opioides.
- 60 10. Producto farmacéutico de la reivindicación 7, en el que el agente activo es
  - (i) una benzodiazepina y el agente adverso es un antagonista de benzodiazepina; o
  - 65 (ii) un barbitúrico y el agente adverso es un antagonista de barbitúrico; o
  - (iii) un estimulante del sistema nervioso central y el agente adverso es un antagonista de estimulante.

11. Producto farmacéutico de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el agente adverso es un antagonista para el agente activo y
- 5 (i) la relación de la  $C_{máx}$  media de antagonista proporcionada tras la administración de una dosis única de una forma de dosificación manipulada indebidamente a una población de pacientes, con respecto a la  $C_{máx}$  media del antagonista proporcionada tras la administración de una dosis única de una forma de dosificación intacta a una población de pacientes es de aproximadamente 20:1 ó mayor, aproximadamente 100:1 ó mayor, aproximadamente 125:1 ó mayor, aproximadamente 150:1 ó mayor, o aproximadamente 1.000:1 ó mayor; y/o
- 10 (ii) la relación de la AUC media de antagonista proporcionada tras la administración de una dosis única de una forma de dosificación manipulada indebidamente a una población de pacientes, con respecto a la AUC media del antagonista proporcionada tras la administración de una dosis única de una forma de dosificación intacta a una población de pacientes es de aproximadamente 5:1 ó mayor, aproximadamente 25:1 ó mayor, aproximadamente 75:1 ó mayor, aproximadamente 100:1 ó mayor, aproximadamente 150:1 ó mayor, aproximadamente 200:1 ó mayor o aproximadamente 250:1 ó mayor; y/o
- 15 (iii) la relación de la cantidad de antagonista liberada desde la forma de dosificación tras manipulación indebida con respecto a la cantidad del antagonista liberada desde la forma de dosificación intacta basándose en la disolución a 1, 2, 4, 12, 24 ó 36 horas, de la forma de dosificación en 700 ml de SGF usando un aparato USP Tipo II (de paletas) a 50 rpm a 37 grados C con un cambio a 900 ml de SIF después de 1 hora, es de aproximadamente 20:1 ó mayor, aproximadamente 50:1 ó mayor, aproximadamente 100:1 ó mayor, aproximadamente 150:1 ó mayor, o aproximadamente 1.000:1 ó mayor.
- 20
- 25 12. Producto farmacéutico de la reivindicación 11, en el que dicha manipulación indebida se realiza machacando hasta obtener un polvo, preferentemente con un mortero y una mano de mortero, de la forma más preferente con 24 golpes de un mortero y mano de mortero.
- 30 13. Producto farmacéutico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para su uso en la disuasión del abuso del agente activo.
14. Producto farmacéutico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el agente activo es un agonista opioide y el producto farmacéutico es una forma de dosificación oral, para su uso en el tratamiento del dolor.

Concentración de Naltrexona en Plasma Ajustada por Dosis Referida al Tiempo para el Ejemplo 1

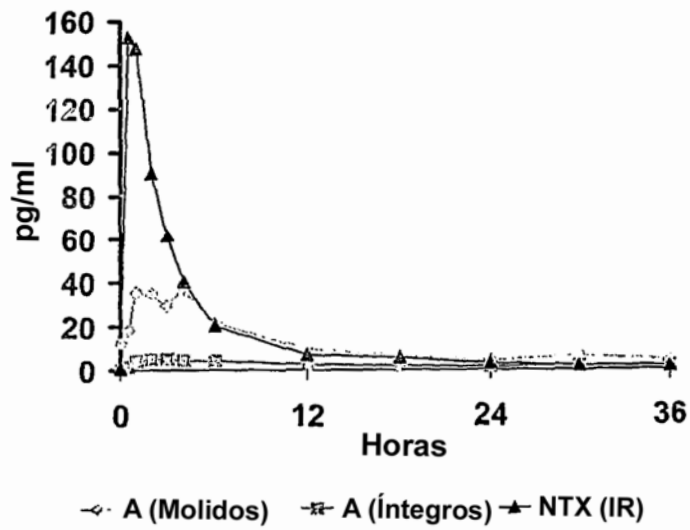


FIGURA 1

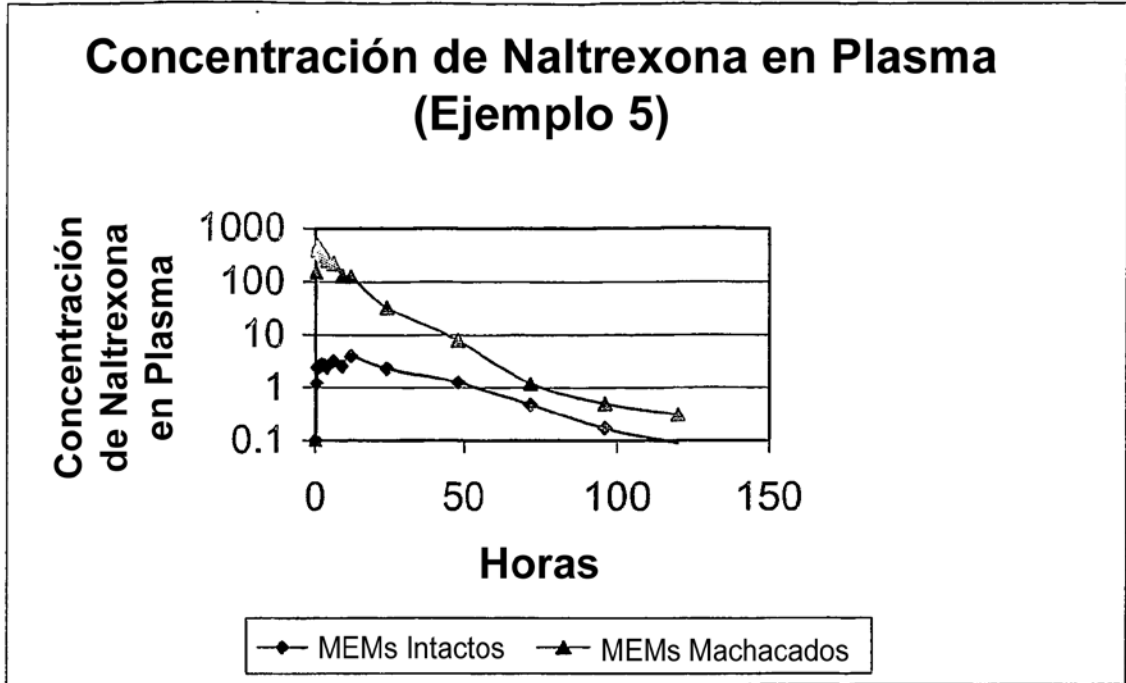


Figura 2

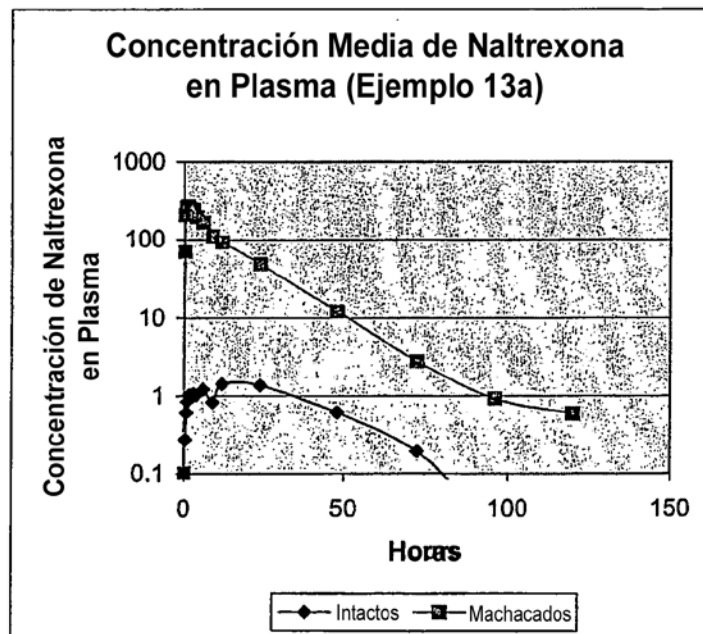
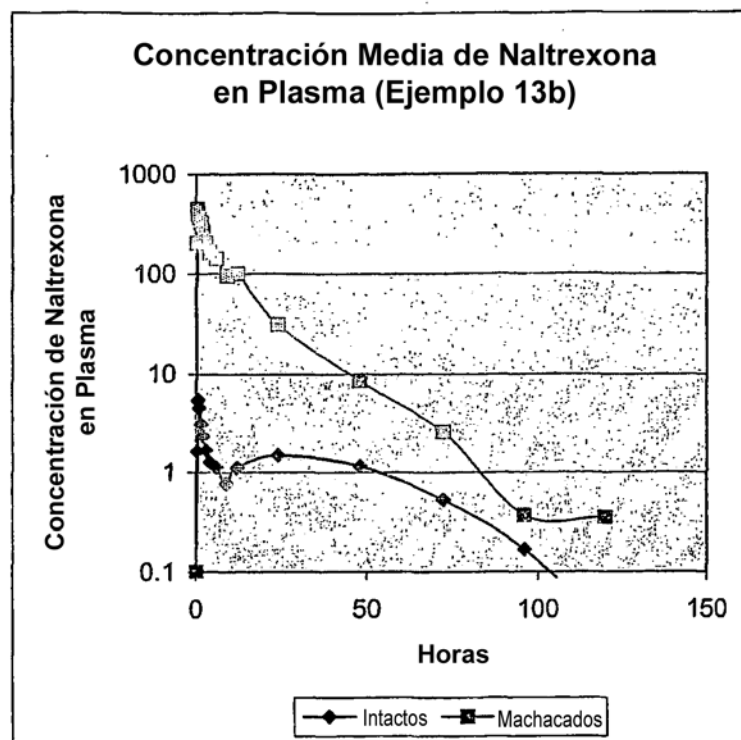


Figura 3



**Figura 4**