

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 616 981**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20	(2006.01)
A61K 9/24	(2006.01)
A61K 9/16	(2006.01)
A61K 9/50	(2006.01)
A61K 31/485	(2006.01)
A61K 47/02	(2006.01)
A61K 47/10	(2006.01)
A61K 47/12	(2006.01)
A61K 47/22	(2006.01)
A61K 47/14	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2003 E 10010921 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.12.2016 EP 2289492**

54 Título: **Composiciones de hidrocloreuro de naltrexona**

30 Prioridad:

14.03.2002 US 364521 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.06.2017

73 Titular/es:

**EURO-CELTIQUE S.A. (100.0%)
2, avenue Charles de Gaulle
1653 Luxembourg, LU**

72 Inventor/es:

**OSHLACK, BENJAMIN;
HUANG, HUA-PIN;
GOLIBER, PHILIP y
MANNION, RICHARD**

74 Agente/Representante:

MIR PLAJA, Mireia

ES 2 616 981 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones de hidrocloreuro de naltrexona

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden hidrocloreuro de naltrexona y un estabilizante, y métodos para preparar y usar las mismas.

Antecedentes de la invención

La naltrexona es un antagonista opioide. El compuesto y métodos para la síntesis de naltrexona se describen en la patente de EE.UU. N° 3.332.950. Cuando se coadministra con morfina, heroína u otros opioides en una base crónica en una cantidad suficiente, la naltrexona puede reducir la incidencia de la dependencia física a los opioides.

10 La solicitud de patente internacional WO 01/58451 describe una forma de dosificación oral que comprende un agonista opioide en forma liberable y un antagonista opioide secuestrado que no es liberado sustancialmente cuando la forma de dosificación se administra intacta.

La patente europea EP 0 880 352 describe un método de estabilización de la naloxona que impide la dimerización de la naloxona a bisnaloxona.

15 Las propiedades farmacológicas y farmacocinéticas de la naltrexona se han evaluado en múltiples estudios animales y clínicos (véase, p.ej., González J P, et al. Naltrexone: A review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Efficacy in the Management of Opioid Dependence. *Drugs* 1988; 35:192-213). Después de la administración oral, la naltrexona es absorbida rápidamente (en 1 hora) y tiene una biodisponibilidad oral que varía de 5-40%. La unión a proteínas de la naltrexona es aproximadamente 21%, y el volumen de distribución después de una administración de dosis única es 16,1 L/kg.

20 El hidrocloreuro de naltrexona está disponible en el mercado en forma de comprimidos (Revia[®], DuPont) para el tratamiento de la dependencia al alcohol y para el bloqueo de opioides administrados exógenamente (véase, p.ej., Revia, Physician's Desk Reference 51st ed., Montvale, NJ; Medical Economics 1997, 51:957-959). Una dosificación de 50 mg de Revia[®] bloquea supuestamente los efectos farmacológicos de 25 mg de heroína administrada por vía intravenosa durante hasta 24 horas.

La solicitud de patente internacional WO 01/85257 describe formas de dosificación que comprenden antagonistas opioides tales como naltrexona en una cantidad de al menos aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 1,0 mg, que comprende opcionalmente además un estabilizante.

30 La solicitud de patente internacional WO 00/62757 describe una composición farmacéutica para administración nasal u oral que comprende un antagonista opioide, tal como naloxona y/o naltrexona, y un excipiente sólido soluble en agua mezclado con el antagonista opioide.

35 Uno de los requisitos para una composición farmacéutica aceptable es que debe ser estable, para que no exhiba descomposición sustancial del ingrediente activo durante el tiempo entre la fabricación de la composición y el uso por el paciente. Se sabe que varios fármacos, por ejemplo, sufren descomposición hidrolítica, que es una de las vías más comunes de descomposición de los fármacos. La descomposición hidrolítica puede ser influenciada, p.ej., por la luz, la oxidación y el pH.

40 Se ha encontrado que el hidrocloreuro de naltrexona puede degradarse tras su almacenamiento, debido posiblemente al calor, la luz y/o el oxígeno. Tal degradación puede tener un impacto más pronunciado sobre la eficacia del hidrocloreuro de naltrexona cuando el hidrocloreuro de naltrexona se dosifica en cantidades más pequeñas que cuando se dosifica en cantidades más grandes.

Existe una necesidad en la técnica de composiciones de hidrocloreuro de naltrexona en una cantidad menor que 20 mg que inhiban la degradación de, y mantengan la estabilidad de, el hidrocloreuro de naltrexona.

Todos los documentos citados en la presente memoria, incluyendo los anteriores, se incorporan por referencia en sus totalidades para todos los fines.

45 Objetos y compendio de la invención

Es un objeto de la presente invención proporcionar una composición y método para la estabilización de hidrocloreuro de naltrexona.

Es un objeto de ciertas realizaciones de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica que comprende hidrocloreuro de naltrexona y un estabilizante farmacéuticamente aceptable.

Es un objeto de ciertas realizaciones de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica que comprende hidrocloreto de naltrexona en donde la composición tiene estabilidad suficiente durante la fabricación, almacenamiento y dispensación del hidrocloreto de naltrexona.

5 Es un objeto de ciertas realizaciones de la presente invención proporcionar una composición que comprende hidrocloreto de naltrexona y un método para inhibir la formación de un producto de degradación del hidrocloreto de naltrexona.

10 Estos objetos y otros se consiguen mediante la presente invención, que se refiere en parte a una composición farmacéutica que comprende hidrocloreto de naltrexona en una cantidad de 20 mg o menos, y un estabilizante y un agente quelante para inhibir la formación de al menos un producto de degradación del hidrocloreto de naltrexona. En ciertas realizaciones, la cantidad de hidrocloreto de naltrexona es mayor que .001 mg y menor que 20 mg o la cantidad es mayor que .01 mg y menor que 20 mg.

15 En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende hidrocloreto de naltrexona en una cantidad de 20 mg o menos, y un estabilizante y un agente quelante en donde la composición mantiene al menos aproximadamente 90%, preferiblemente al menos aproximadamente 95%, más preferiblemente al menos aproximadamente 98%, lo más preferiblemente al menos aproximadamente 99% del hidrocloreto de naltrexona en forma no degradada después del almacenamiento de la composición durante 1 mes en condiciones de almacenamiento de $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ y $75\pm 5\%$ de humedad relativa.

20 En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende hidrocloreto de naltrexona en una cantidad de 20 mg o menos, y un estabilizante y un agente quelante en donde la composición mantiene al menos aproximadamente 90%, preferiblemente al menos aproximadamente 95%, más preferiblemente al menos aproximadamente 98%, lo más preferiblemente al menos aproximadamente 99% del hidrocloreto de naltrexona en forma no degradada después del almacenamiento de la composición durante 3 meses, preferiblemente durante 6 meses, en condiciones de almacenamiento de $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ y $75\pm 5\%$ de humedad relativa.

25 En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende hidrocloreto de naltrexona en una cantidad de 20 mg o menos, y un estabilizante y un agente quelante en donde la composición mantiene al menos aproximadamente 90%, preferiblemente al menos aproximadamente 95%, más preferiblemente al menos aproximadamente 98%, lo más preferiblemente al menos aproximadamente 99% del hidrocloreto de naltrexona en forma no degradada después del almacenamiento de la composición durante 9 meses, preferiblemente durante 12 meses, y más preferiblemente durante 18 meses, en condiciones de almacenamiento de $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ y $75\pm 5\%$ de humedad relativa.

En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende hidrocloreto de naltrexona en una cantidad de 20 mg o menos, y un estabilizante y un agente quelante que inhibe la degradación del hidrocloreto de naltrexona, en donde el estabilizante no es BHT.

35 En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende hidrocloreto de naltrexona en una cantidad de 20 mg o menos, y un estabilizante y un agente quelante que inhibe la degradación del hidrocloreto de naltrexona, en donde el hidrocloreto de naltrexona en combinación con el estabilizante está dispuesto sobre una pluralidad de perlas inertes farmacéuticamente aceptables.

40 En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende hidrocloreto de naltrexona en una cantidad de 20 mg o menos, y un estabilizante soluble en agua y un agente quelante que inhibe la degradación del hidrocloreto de naltrexona.

45 La presente memoria descriptiva describe también una composición farmacéutica que comprende un núcleo inerte, una primera capa y una segunda capa, estando la primera capa entre el núcleo y la segunda capa, comprendiendo la primera capa hidrocloreto de naltrexona y un estabilizante y comprendiendo la segunda capa un material hidrófobo, en donde están incluidos uno o más núcleos inertes (es decir, con la primera y segunda capa) en una forma de dosificación para proporcionar un total de 20 mg o menos de hidrocloreto de naltrexona.

50 La presente memoria descriptiva describe también una composición farmacéutica que comprende un núcleo inerte, una primera capa, una segunda capa y una tercera capa, estando la primera capa entre el núcleo y la segunda capa, estando la segunda capa entre la primera capa y la tercera capa, comprendiendo la primera capa hidrocloreto de naltrexona y un estabilizante, comprendiendo la segunda capa un primer material hidrófobo y comprendiendo la tercera capa un segundo material hidrófobo, en donde están incluidos uno o más núcleos inertes (es decir, con la primera capa, segunda capa y tercera capa) en una forma de dosificación para proporcionar un total de 20 mg o menos de hidrocloreto de naltrexona.

55 En ciertas realizaciones, la invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 10 mg de hidrocloreto de oxicodeona, menos que aproximadamente 5,0 mg de hidrocloreto de naltrexona, y un estabilizante y un agente quelante.

En ciertas realizaciones, la invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende un primer componente que comprende aproximadamente 10 mg de hidroclicloruro de oxicodona, y un segundo componente que comprende (i) menos que aproximadamente 5,0 mg de hidroclicloruro de naltrexona y (ii) un estabilizante y un agente quelante.

- 5 En ciertas realizaciones, la invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 20 mg de hidroclicloruro de oxicodona, menos que aproximadamente 5,0 mg de hidroclicloruro de naltrexona, y un estabilizante y un agente quelante.

- 10 En ciertas realizaciones, la invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende un primer componente que comprende aproximadamente 20 mg de hidroclicloruro de oxicodona, y un segundo componente que comprende (i) menos que aproximadamente 5,0 mg de hidroclicloruro de naltrexona y (ii) un estabilizante y un agente quelante.

En ciertas realizaciones, la invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 40 mg de hidroclicloruro de oxicodona, menos que aproximadamente 5,0 mg de hidroclicloruro de naltrexona, y un estabilizante y un agente quelante.

- 15 En ciertas realizaciones, la invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende un primer componente que comprende aproximadamente 40 mg de hidroclicloruro de oxicodona, y un segundo componente que comprende (i) menos que aproximadamente 5,0 mg de hidroclicloruro de naltrexona y (ii) un estabilizante y un agente quelante.

- 20 En ciertas realizaciones, la invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 5-20 mg de bitartrato de hidroclicloruro de oxicodona, menos que aproximadamente 5,0 mg de hidroclicloruro de naltrexona, y un estabilizante y un agente quelante.

- 25 En ciertas realizaciones, la invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende un primer componente que comprende aproximadamente 5-20 mg de bitartrato de hidroclicloruro de oxicodona, y un segundo componente que comprende (i) menos que aproximadamente 5,0 mg de hidroclicloruro de naltrexona y (ii) un estabilizante y un agente quelante.

La presente memoria descriptiva describe también métodos para preparar las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria.

La presente memoria descriptiva describe también métodos para tratar a un paciente que comprenden administrar al paciente una composición farmacéutica descrita en la presente memoria.

- 30 En ciertas realizaciones, las composiciones de la presente invención que comprenden hidroclicloruro de naltrexona son capaces de ser almacenadas durante un periodo de tiempo prolongado a temperatura ambiente (p.ej., bajo condiciones de humedad y temperatura encontradas habitualmente en las farmacias y en vitrinas de medicinas) sin degradación significativa.

- 35 En ciertas realizaciones de la presente invención el hidroclicloruro de naltrexona y el estabilizante y el agente quelante de la presente invención están incorporados en una composición matriz.

En ciertas realizaciones de la presente invención el hidroclicloruro de naltrexona y el estabilizante y el agente quelante de la presente invención están incorporados en una composición de perlas.

- 40 En otras realizaciones de la invención, parte del hidroclicloruro de naltrexona y el estabilizante y el agente quelante están en una matriz y/o parte del hidroclicloruro de naltrexona y el estabilizante y el agente quelante están en una o más perlas revestidas.

En ciertas realizaciones, el estabilizante es un estabilizante soluble en agua, un estabilizante insoluble en agua, o mezclas de los mismos.

- 45 En ciertas realizaciones, el hidroclicloruro de naltrexona y el estabilizante y el agente quelante de la presente invención están secuestrados y sustancialmente no son liberados cuando la forma de dosificación se administra intacta, tal como se describe en la solicitud de patente internacional WO 01/58451.

Las composiciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, formas de dosificación oral tales como comprimidos o cápsulas. Las composiciones de la presente invención pueden incluir cualesquiera excipientes farmacéuticos deseados conocidos por los expertos en la técnica.

- 50 El término "hidroclicloruro de naltrexona" pretende abarcar todas las formas de hidroclicloruro de naltrexona, p.ej., las formas hidratadas y anhidras.

El término "dispuesta alrededor" con respecto a una perla inerte significa que la sustancia dispuesta alrededor de la perla cubre al menos una porción de la perla inerte, con o sin una capa o capas intermedias entre la sustancia y la perla.

Descripción detallada de la invención

- 5 Un aspecto importante de todas las formas de dosificación se refiere a la estabilidad de las mismas. La estabilidad de una forma de dosificación farmacéutica se refiere a mantener sus propiedades físicas, químicas, microbiológicas, terapéuticas, farmacéuticas y toxicológicas cuando se almacena, es decir, en un recipiente y entorno particulares.

10 En un aspecto adicional de ciertas realizaciones de la presente invención, la cantidad de hidrocloreto de naltrexona no degradado es mayor que 90% de su resistencia etiquetada, y más preferiblemente mayor que 95% por ciento de la resistencia etiquetada después de un año de almacenamiento bajo las condiciones de humedad y temperatura encontradas habitualmente en las farmacias y gabinetes de medicinas, p.ej., temperatura ambiente y 35-60% de humedad. Por tanto, cuando se usa el hidrocloreto de naltrexona en una preparación farmacéutica, p.ej., un comprimido, retendrá al menos 90% del hidrocloreto de naltrexona y preferiblemente al menos 95% después de un año de almacenamiento a temperatura ambiente (15°-25°C) a 35-60% de humedad.

15 En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende hidrocloreto de naltrexona y un estabilizante. Preferiblemente la inclusión del estabilizante inhibe la degradación del hidrocloreto de naltrexona inhibiendo la formación de un producto de degradación. Para los fines de la presente invención, un producto de degradación del hidrocloreto de naltrexona incluye por ejemplo y sin limitación, 10-hidroxi-naltrexona; 10-cetonaltrexona; 2,2' bisnaltrexona (pseudonaltrexona); óxidos de 2,2' bisnaltrexona; dióxidos de 2,2' bisnaltrexona; aducto de aldol de naltrexona y 10-hidroxi-naltrexona; aducto de aldol de naltrexona y 10-cetonaltrexona; naltrexona-N-óxido; 10-hidroxi-naltrexona-N-óxido; 10-cetonaltrexona-N-óxido; semiquinonas de naltrexona; peróxidos de radicales libres de naltrexona; aducto de aldol de naltrexona; aductos de aldol de naltrexona acoplados en la posición 7,6; aductos de aldol de naltrexona acoplados en la posición 6,5; aducto enlazado por éter de naltrexona; aducto enlazado por éter de naltrexona y 10-hidroxi-naltrexona; aducto enlazado por éter de naltrexona y 10-cetonaltrexona; naltrexona deshidrogenada; hidroxi-naltrexona; ceto-naltrexona; sales de los mismos y mezclas de los mismos; y similares.

20 Los estabilizantes de uso en esta invención incluyen por ejemplo y sin limitación, ácidos orgánicos, ácidos carboxílicos, sales ácidas de aminoácidos (p.ej., cisteína, L-cisteína, hidrocloreto de cisteína, hidrocloreto de glicina o dihidrocloreto de cisteína), metabisulfito de sodio, ácido ascórbico y sus derivados, ácido málico, ácido isoascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de calcio, hidrogenofosfato de calcio, dióxido de azufre, sulfito de sodio, bisulfato de sodio, tocoferol, así como sus derivados solubles en agua y grasas, tales como p.ej., tocofersolan o acetato de tocoferol, sulfitos, bisulfitos e hidrogenosulfitos de metal alcalino, metal alcalinotérreo 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, galato de propilo, y ácido nordihidroguaiarético, así como ácidos grasos inferiores, ácidos de frutas, 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 etilendiaminotetraacético y sus sales, ácido citracónico, conidendrina, carbonato de dietilo, metilendioxifenoles, cefalinas, ácido β,β' -ditiopropiónico, bifenilo y otros derivados de fenilo, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones preferidas, el estabilizante es BHT. En otras realizaciones preferidas, el estabilizante es ácido ascórbico. Todo o parte del ácido ascórbico puede ser reemplazado por un ascorbato metálico o de amonio, p.ej., ascorbato(s) de sodio, potasio y/o yodo. Se prefiere el ascorbato de sodio.

25 En ciertas realizaciones, el estabilizante se selecciona del grupo que consiste en ácidos orgánicos, ácidos carboxílicos, sales ácidas de aminoácidos, metabisulfito de sodio, ácido ascórbico y sus derivados, ácido málico, ácido isoascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, sulfito de sodio, bisulfato de sodio, tocoferol, derivados de tocoferol solubles en agua y grasas, sulfitos, bisulfitos e hidrogenosulfitos, hidroxianisol butilado (BHA), 2,6-di-t-butil-alfa-dimetilamino-p-cresol, t-butilhidroquinona, di-t-amilhidroquinona, di-t-butilhidroquinona, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol, pirocatecol, pirogalol, galato de propilo, y ácido nordihidroguaiarético, ácidos fosfóricos, ácidos sórbicos y benzoicos, ésteres, derivados y compuestos isoméricos, palmitato de ascorbilo, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos.

30 En general, es aceptable cualquier cantidad que inhiba eficazmente la degradación del hidrocloreto de naltrexona. La concentración preferida del estabilizante incluido en la composición puede variar de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 10% en peso; de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 5% en peso; de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2%; o de aproximadamente 0,025% a aproximadamente 2% en peso, del peso total de la composición de hidrocloreto de naltrexona. La presente invención se extiende al uso de combinaciones de estabilizantes, especialmente combinaciones de los estabilizantes mencionados anteriormente.

35 En ciertas realizaciones, el estabilizante se disuelve o dispersa en una disolución antes de mezclar el estabilizante con el hidrocloreto de naltrexona. Después de eso, puede ser necesario ajustar el pH de la disolución o dispersión

del estabilizante para proporcionar una composición de hidrocloreto de naltrexona estabilizada. En ciertas realizaciones preferidas, el pH de la disolución o dispersión del estabilizante se ajusta a aproximadamente 3 a aproximadamente 5, preferiblemente aproximadamente 4.

5 Muchas reacciones, incluyendo muchas reacciones de oxidación y descomposición, son catalizadas por cantidades traza de iones metálicos presentes en las disoluciones. Muchos fármacos pueden ser degradados mediante reacciones de oxidación e hidrolíticas que son catalizadas por iones metálicos. La presencia de iones metálicos puede acelerar significativamente por lo tanto la degradación de estos fármacos. Por lo tanto, se usan agentes quelantes en la inhibición de la degradación del hidrocloreto de naltrexona.

10 Se incluyen agentes quelantes en las composiciones de la presente invención. Los agentes quelantes se usan además de los estabilizantes de la presente invención. Los agentes quelantes para uso de acuerdo con la presente invención incluyen por ejemplo y sin limitación, EDTA (ácido etilendiaminotetraacético), una sal de EDTA, desferrioxamina B, deferoxamina, ditiocarb sodio, penicilamina, pentetato de calcio, una sal de sodio del ácido pentético, succimero, trientina, ácido nitrilotriacético, ácido trans-diaminociclohexanotetraacético (DCTA), ácido 2-(2-amino-2-oxoctil)aminoetanosulfónico (BES), ácido dietilentriaminopentaacético, ácido bis(aminoetil)glicoleter-N,N,N',N'-tetraacético, ácido N-2-acetamido-2-iminodiacético (ADA), ácido N-hidroxietiliminodiacético (HIMDA), N,N-bis-hidroxietilglicina (bicina), N-(trishidroximetilmetil)glicina (tricina), glicilglicina, ácido iminodiacético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido glutámico, ácido aspártico y mezclas de los mismos, y sales de los mismos. Preferiblemente el agente quelante es estable, y forma complejos metálicos fuertes con una amplia variedad de iones metálicos. Además es deseable que el agente quelante sea completamente no tóxico y no tenga efecto farmacológico sobre el cuerpo excepto su efecto quelante.

20 El agente quelante puede estar presente en una concentración de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 10% en peso; de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 5% en peso; o de aproximadamente 0,025% a aproximadamente 2% en peso. Lo más preferiblemente, la concentración del agente quelante es de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1% en peso del peso total de la composición de hidrocloreto de naltrexona.

25 La presente memoria descriptiva también describe un método para fabricar una composición farmacéutica, que comprende: (a) combinar hidrocloreto de naltrexona y un estabilizante en una disolución acuosa; (b) añadir un agente quelante; y (c) secar el resultado de la etapa (b) para formar una composición farmacéutica sólida o en gel. Preferiblemente, el hidrocloreto de naltrexona y el estabilizante y el agente quelante se preparan como una 30 composición en partículas para ser incorporada en una forma de dosificación. En ciertas realizaciones, puede usarse una disolución orgánica en lugar de o además de la disolución acuosa.

35 En ciertas realizaciones, la composición en partículas que comprende el hidrocloreto de naltrexona se prepara como una granulación. Los gránulos pueden formarse por cualquiera de los procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica de la composición farmacéutica. Por ejemplo, en un método preferido, los gránulos pueden formarse granulando en húmedo hidrocloreto de naltrexona, el estabilizante y un excipiente con agua.

40 En ciertas realizaciones, la composición en partículas que comprende el hidrocloreto de naltrexona se prepara como sustratos revestidos, tales como perlas, microesferas, semillas, pelets, perlas de resina de intercambio iónico, y otros sistemas multiparticulados. Preferiblemente, los sustratos revestidos con el hidrocloreto de naltrexona y el estabilizante se preparan, p.ej., disolviendo el hidrocloreto de naltrexona y el estabilizante en agua y rociando después la disolución sobre un sustrato, por ejemplo, perlas nu pariel 30/35, usando un inserto Wuster. Opcionalmente, también se añaden ingredientes adicionales antes de revestir las perlas a fin de ayudar a la unión de la naltrexona a las perlas, y/o dar color a la disolución, etc. Por ejemplo, puede añadirse a la disolución un producto que incluye hidroxipropilmetilcelulosa, etc. con o sin colorante (p.ej., Opadry[®], disponible en el mercado en Colorcon, Inc.), y mezclarse la disolución (p.ej., durante aproximadamente 1 hora) antes de la aplicación de la misma sobre el 45 sustrato. El sustrato revestido resultante puede ser sobrerrevestido opcionalmente después con un agente de barrera descrito en la presente memoria.

También pueden prepararse esferoides que comprenden el hidrocloreto de naltrexona, por ejemplo, añadiendo un agente de esferonización a las composiciones de granulación o de sustrato descritas anteriormente.

50 En ciertas realizaciones, la composición de hidrocloreto de naltrexona puede comprender adicionalmente un revestimiento de barrera de difusión. En ciertas realizaciones, el revestimiento de barrera de difusión es un revestimiento entérico. El revestimiento entérico incluye un polímero aniónico tal como acetato-ftalato de celulosa o acetato-trimelato de celulosa. Un ejemplo de un polímero aniónico disponible en el mercado es Eudragit L30D. Otros ingredientes opcionales que pueden incluirse en el revestimiento entérico son plastificantes descritos en la presente memoria y antiadherentes o agentes deslizantes tales como talco, dióxido de titanio, estearato de magnesio, dióxido de silicio, sebacato de dibutilo, hidróxido de amonio, sílice coloidal en ácido oleico, mezclas de los mismos y similares. En ciertas realizaciones, el revestimiento de barrera de difusión impide la migración del hidrocloreto de naltrexona mediante revestimientos adicionales que pueden aplicarse a la composición de hidrocloreto de naltrexona.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden las composiciones de hidrocloruro de naltrexona estabilizadas descritas en la presente memoria pueden prepararse por cualquier medio empleado convencionalmente. Por ejemplo, se añaden uno o más de los agentes estabilizantes identificados anteriormente al hidrocloruro de naltrexona, seguido de la adición de agentes auxiliares farmacéuticos tales como excipiente, lubricante y disgregante.

En ciertas realizaciones, en donde las composiciones de la presente invención comprenden además un lubricante, los lubricantes para uso en la presente invención incluyen, por ejemplo y sin limitación, estearato de magnesio, estearato de sodio, ácido esteárico, estearato de calcio, oleato de magnesio, ácido oleico, oleato de potasio, ácido caprílico, fumarato de estearilo y sodio, y palmitato de magnesio. El lubricante opcional a ser usado en los productos farmacéuticos y métodos de la invención son sustancias que son compatibles con el estabilizante de la presente invención. De manera general, el lubricante no contiene grupos que pudieran interferir significativamente con la función del componente estabilizante o bien del componente de fármaco.

De manera general, la cantidad de lubricante presente será de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10%, preferiblemente aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%.

En ciertas realizaciones, las composiciones de la presente invención comprenden además un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los excipientes que pueden usarse en las presentes composiciones son también sustancias que deben ser compatibles con el estabilizante para que no interfieran con su función en la composición. De manera general, los excipientes para ser usados en la presente memoria son, por ejemplo y sin limitación, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, lactosa, manitol, mezclas de los mismos, y similares. Otros ejemplos de vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables que se pueden usar para formular formas de dosificación oral se describen en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986), incorporado por referencia en la presente memoria.

En ciertas realizaciones, las composiciones de la presente invención pueden comprender además un revestimiento de liberación controlada. Tal revestimiento de liberación controlada puede comprender por ejemplo un polímero de alquicelulosa, un polímero acrílico o mezclas de los mismos, enumerados a continuación:

Polímeros de alquicelulosa

Los materiales y polímeros celulósicos, incluyendo alquicelulosas, proporcionan materiales hidrófobos muy adecuados para revestir las perlas según la invención. Simplemente a modo de ejemplo, un polímero alquicelulósico preferido es la etilcelulosa, aunque el técnico apreciará que pueden emplearse fácilmente otros polímeros de celulosa y/o alquicelulosa, en solitario o en cualquier combinación, como todo o parte de un revestimiento hidrófobo según la invención.

Una dispersión acuosa de etilcelulosa disponible en el mercado es Aquacoat[®] (FMC Corp., Filadelfia, Pennsylvania, EE.UU.). Aquacoat[®] se prepara disolviendo la etilcelulosa en un disolvente orgánico inmiscible con el agua y emulsionando después la misma en agua en presencia de un tensioactivo y un estabilizante. Después de la homogeneización para generar gotitas submicrométricas, se evapora el disolvente orgánico a vacío para formar un pseudolátex. El plastificante no se incorpora en el pseudolátex durante la fase de fabricación. Por tanto, antes de usar el mismo como revestimiento, es necesario mezclar íntimamente el Aquacoat[®] con un plastificante adecuado antes del uso.

Otra dispersión acuosa de etilcelulosa está disponible en el mercado como Surelease[®] (Colorcon, Inc., West Point, Pennsylvania, EE.UU.). Este producto se prepara incorporando plastificante en la dispersión durante el procedimiento de fabricación. Se prepara un fundido caliente de un polímero, plastificante (sebacato de dibutilestano), y estabilizante (ácido oleico) como una mezcla homogénea, que se diluye después con una disolución alcalina para obtener una dispersión acuosa que puede aplicarse directamente sobre sustratos.

Polímeros acrílicos

En otras realizaciones preferidas de la presente invención, el material hidrófobo que comprende el revestimiento de liberación controlada es un polímero acrílico farmacéuticamente aceptable, que incluye, pero no se limita a, 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), poli(acrilamida), copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(anhídrido de ácido metacrílico), y copolímeros de metacrilato de glicidilo.

En ciertas realizaciones preferidas, el polímero acrílico está comprendido de uno o más copolímeros de metacrilato de amonio. Los copolímeros de metacrilato de amonio son bien conocidos en la técnica, y se describen en NF XVII como copolímeros totalmente polimerizados de ésteres de ácido acrílico y ácido metacrílico con un bajo contenido de grupos amonio cuaternario.

A fin de obtener un perfil de disolución deseable, puede ser necesario incorporar dos o más copolímeros de metacrilato de amonio que tienen propiedades físicas diferentes, tales como relaciones molares diferentes de los grupos amonio cuaternarios a los ésteres (met)acrílicos neutros.

5 Ciertos polímeros de tipo éster de ácido metacrílico son útiles para preparar revestimientos dependientes del pH que pueden usarse de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, hay una familia de copolímeros sintetizados a partir de metacrilato de dietilaminoetilo y otros ésteres metacrílicos neutros, conocidos también como copolímero de ácido metacrílico o metacrilatos poliméricos, disponibles en el mercado como Eudragit[®], de Röhm Tech, Inc. Hay varios tipos diferentes de Eudragit[®]. Por ejemplo, Eudragit[®] E es un ejemplo de un copolímero de ácido metacrílico que se hincha y se disuelve en medios ácidos. Eudragit[®] L es un copolímero de ácido metacrílico que no se hincha a pH de aproximadamente < 5,7 y es soluble a pH de aproximadamente > 6. Eudragit[®] S no se hincha a pH de aproximadamente < 6,5 y es soluble a pH de aproximadamente > 7. Eudragit[®] RL y Eudragit[®] RS son hinchables con el agua, y la cantidad de agua absorbida por estos polímeros es dependiente del pH, sin embargo, las formas de dosificación revestidas con Eudragit[®] RL y RS son independientes del pH.

15 En realizaciones de la presente invención donde el revestimiento comprende una dispersión acuosa de un material hidrófobo, la inclusión de una cantidad eficaz de un plastificante en la dispersión acuosa de material hidrófobo mejorará adicionalmente las propiedades físicas del revestimiento de liberación sostenida. Por ejemplo, como la etilcelulosa tiene una temperatura de transición vítrea relativamente alta y no forma películas flexibles bajo condiciones de revestimiento normales, es preferible incorporar un plastificante en un revestimiento de etilcelulosa que contenga revestimiento de liberación sostenida antes de usar el mismo como material de revestimiento. De manera general, la cantidad de plastificante incluido en una disolución de revestimiento está basada en la concentración del formador de película, p.ej., muy a menudo de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 por ciento en peso del formador de película. La concentración del plastificante, sin embargo, solamente puede ser determinada apropiadamente después de una experimentación cuidadosa con la disolución de revestimiento y método de revestimiento particulares.

25 Los ejemplos de plastificantes adecuados para etilcelulosa incluyen plastificantes insolubles en agua tales como sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, citrato de trietilo, citrato de tributilo y triacetina, aunque es posible que puedan usarse otros plastificantes insolubles en agua (tales como monoglicéridos acetilados, ésteres de ftalato, aceite de ricino, etc.). El citrato de trietilo es un plastificante especialmente preferido para las dispersiones acuosas de etilcelulosa de la presente invención.

30 Los ejemplos de plastificantes adecuados para los polímeros acrílicos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, ésteres de ácido cítrico tales como citrato de trietilo NF XVI, citrato de tributilo, ftalato de dibutilo, y posiblemente 1,2Bpropilenglicol. Otros plastificantes que han demostrado ser adecuados para potenciar la elasticidad de las películas formadas a partir de películas acrílicas tales como disoluciones de laca de Eudragit[®] RL/RS incluyen polietilenglicoles, propilenglicol, ftalato de dietilo, aceite de ricino y triacetina. El citrato de trietilo es un plastificante especialmente preferido para las dispersiones acuosas de etilcelulosa de la presente invención.

Además de los ingredientes anteriores, las composiciones de la presente invención también pueden contener cantidades adecuadas de otros materiales, p.ej., auxiliares de granulación, colorantes, aromatizantes y agentes deslizantes que son convencionales en la técnica farmacéutica. Las cantidades de estos materiales adicionales serán suficientes para proporcionar el efecto deseado a la composición deseada.

40 En general, sus cantidades serán consistentes con la cantidad dada anteriormente para el fármaco, y el estabilizante, es decir, constituyen el resto de la composición.

La forma final de las preparaciones farmacéuticas preparadas de acuerdo con la invención puede variar en gran medida. Por tanto, están contemplados los comprimidos, cápsulas pequeñas, cápsulas, sachets y similares. Se prefieren los comprimidos, cápsulas pequeñas y cápsulas.

45 En ciertas realizaciones de la invención, las composiciones están revestidas con película. Por ejemplo, los gránulos pueden revestirse con película y dividirse después en dosis unitarias de hidrocloreto de naltrexona (p.ej., y colocarse en una cápsula de gelatina), o bien comprimirse hasta un comprimido. Asimismo, los comprimidos preparados de acuerdo con la invención pueden estar revestidos con película. De manera general, el revestimiento con película comprende sustancialmente un polímero hidrófilo tal como hidroxipropilmetilcelulosa, y no afecta a la velocidad de liberación del fármaco desde la composición. Los revestimientos de película que pueden usarse son capaces preferiblemente de producir una película continua, fuerte, que es lisa y elegante, capaz de soportar pigmentos y otros aditivos de revestimiento, no tóxica, inerte y exenta de pegajosidad.

55 El comprimido o cápsulas que incorporan las composiciones de naltrexona de esta invención contienen generalmente 0,01 mg a 20 mg de hidrocloreto de naltrexona, preferiblemente 0,06 mg a aproximadamente 10 mg, lo más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 4 mg de hidrocloreto de naltrexona preparado de acuerdo con las enseñanzas descritas en la presente memoria.

Las composiciones de hidrocloreto de naltrexona de la presente invención pueden ser sustituidas generalmente por el hidrocloreto de naltrexona descrito en la patente de EE.UU. N° 6.277.384; las patentes de EE.UU. Nos. 5.512.578; 5.472.943; 5.580.876; o 5.767.125.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

5 Los siguientes ejemplos ilustran diversos aspectos de la presente invención. No son para que se interprete que limitan las reivindicaciones de ninguna manera en absoluto.

Ejemplo 1 (Ejemplo de referencia)

En el Ejemplo 1, se preparó una composición de 0,125 mg de naltrexona HCl que tenía la composición enumerada en la Tabla 1 A:

10

Tabla 1A

Ingredientes	Cantidad/Unidad (mg)	Cantidad/Lote (gm)
Naltrexona HCl anhidro	0,125	0,025
Plasdone C-30 (polivinilpirrolidona)	5,0	1,0
Avicel PH-102 (celulosa microcristalina)	58,2	11,64
Agua	25*	5,0*
Avicel PH-102	58,2	11,64
Cab-O-Sil (dióxido de silicio coloidal)	0,3	0,06
Ac-Di-Sol (croscarmelosa sódica)	2,5	0,5
Estearato de magnesio	0,7	0,14
Total	125	25,005
* retirado en el procedimiento de fabricación, y no entra en el total.		

Procedimiento

- 15
1. Granulación: Disolver naltrexona HCl y plasdone C-30 en agua. Añadir la disolución a Avicel PH-102 mientras se mezcla en un cuenco collete.
 2. Secado: Colocar la granulación en Glatt GPCG 15 y secar hasta un nivel de mezcla de 5%.
 3. Molienda: Moler la granulación secada mediante el CoMil.
 4. Mezclar la granulación con la segunda cantidad de Avicel PH-102, Cab-So-Sil y Ac-Di-Sol.
 5. Lubricar la mezcla con estearato de magnesio.
 - 20 6. Compresión: Comprimir la mezcla lubricada usando la prensa de comprimidos Stokes RB2.

La composición del Ejemplo 1 se ensayó en cuanto a estabilidad a la temperatura de 25±2°C y 60±5% de Humedad Relativa, a lo largo de intervalos de 3 meses durante hasta un año, y dio los siguientes resultados en la Tabla 1B:

Tabla 1B

Comprimidos de naltrexona 0,125 mg	25±2°C / 60±5% RH 10 cuentas Botellas de HDPE de 75 cc Tapones sellados por inducción de calor forrados de papel de aluminio
---	---

ES 2 616 981 T3

Punto de tiempo		Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses
Estabilidad							
Prueba	Límites						
Ensayo (naltrexona, % de la etiqueta)	90,0-110,0	99,9	97,5	97,6	92,2	96,5	92,8
Sustancias relacionadas totales	NMT 5,0%	0,06	0,39	0,17	0,22	0,69	1,27
Uniformidad del contenido (% medio)	85,0-115,0	100,2	-	-			
(% de RSD de 10 Comprimidos)	NMT 6,0	0,990	-	-			
Disolución (% disuelto)	NLT 90% en 60 minutos	103	103	106	94	95	95

La composición del Ejemplo 1 se ensayó en cuanto a estabilidad a la temperatura de 30±2°C y 60±5% de Humedad Relativa, a intervalos de 3 meses durante hasta un año, y dio los siguientes resultados en la Tabla 1C:

Tabla 1C

Comprimidos de naltrexona 0,125 mg		30±2°C / 60±5% RH 10 cuentas Botellas de HDPE de 75 cc Tapones sellados por inducción de calor forrados de papel de aluminio				
Punto de tiempo		Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
Estabilidad						
Prueba	Límites					
Ensayo (naltrexona, % de la etiqueta)	90,0-110,0	99,9	96,9	95,5	92,4	92,7
Sustancias relacionadas totales	NMT 5,0%	0,06	0,33	0,67	0,96	1,85
Disolución (% disuelto)	NLT 90% en 60 minutos	103	104	102	100	96

5

La composición del Ejemplo 1 se ensayó en cuanto a estabilidad a la temperatura de 40±2°C y 75±5% de Humedad Relativa, a lo largo de un periodo de tiempo de 6 meses, y dio los siguientes resultados en la Tabla 1D:

Tabla 1D

Comprimidos de naltrexona 0,125 mg		40±2°C / 75±5% RH 10 cuentas Botellas de HDPE de 75 cc Tapones sellados por inducción de calor forrados de papel de aluminio				
Punto de tiempo		Inicial	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
Estabilidad						
Prueba	Límites					

ES 2 616 981 T3

Ensayo (naltrexona, % de la etiqueta)	90,0-110,0	99,9	97,3	94,9	91,7	81,3
Cualquier desconocido individual	NMT 0,2%	<0,2	<0,2	<0,2	0,27	0,40
Sustancias relacionadas totales	NMT 1,5%	0,06	0,43	1,13	1,42	1,24
Disolución (% disuelto)	NLT 90% en 60 minutos	103	95	102	98	87

La composición del Ejemplo 1 se ensayó en cuanto a estabilidad a la temperatura de 25±2°C y 60±5% de Humedad Relativa, a intervalos de 3 meses durante hasta un año, y dio los siguientes resultados en la Tabla 1E a continuación:

5

Tabla 1E

Comprimidos de naltrexona 0,125 mg		25±2°C / 60±5% RH 18 cuentas, Blísteres de PVC				
Punto de tiempo		Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
Estabilidad						
Prueba	Límites					
Ensayo (naltrexona, % de la etiqueta)	90,0-110,0	97,9	94,6	93,0	89,1	91,9
Sustancias relacionadas totales	NMT 5,0%	1,02	0,46	0,86	0,17	0,80
Disolución (% disuelto)	NLT 90% en 60 minutos	99	97	88*	94	78
*La media del ensayo S1 y S2 debe ser >85% disuelto en 60 minutos, Pasa el ensayo S2						

La composición del Ejemplo 1 se ensayó en cuanto a estabilidad a la temperatura de 40±2°C y 75±5% de Humedad Relativa, a lo largo de un periodo de 6 meses, y dio los siguientes resultados en la Tabla 1F a continuación:

Tabla 1F

Comprimidos de naltrexona 0,125 mg		40±2°C / 75±5% RH 18 cuentas, Blísteres de PVC			
Punto de tiempo		Inicial	1 mes	3 meses	6 meses
Estabilidad					
Prueba	Límites				
Ensayo (naltrexona, % de la etiqueta)	90,0-110,0	97,9	88,6	68,2	52,6
Sustancias relacionadas totales	NMT 5,0%	1,02	1,34	4,00	6,06
Disolución (% disuelto)	NLT 90% en 60 minutos	99	90	64	71

10

Ejemplo 2 (Ejemplo de referencia)

ES 2 616 981 T3

En el Ejemplo 2, se preparó una composición de 0,5 mg de naltrexona HCl que tenía la composición enumerada a continuación en la Tabla 2A:

Tabla 2A

Ingredientes	Cantidad/Unidad (mg)	Cantidad/Lote (gm)
Naltrexona HCl anhidro	0,5	0,1
Plasdone C-30	5,0	1,0
Avicel PH-102	58,0	11,6
Agua	25*	5,0*
Avicel PH-102	58,0	11,6
Cab-O-Sil	0,3	0,06
Ac-Di-Sol	2,5	0,5
Estearato de magnesio	0,7	0,14
Total	125,0	25,0
* retirado en el procedimiento de fabricación, y no entra en el total.		

5 Procedimiento

Se usó el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo 1 para preparar la composición de naltrexona HCl del Ejemplo 2.

La composición del Ejemplo 2 se ensayó en cuanto a estabilidad a la temperatura de $25\pm 2^\circ\text{C}$ y $60\pm 5\%$ de Humedad Relativa, a intervalos de 3 meses durante hasta un año, y dio los siguientes resultados en la Tabla 2B a continuación:

10

Tabla 2B

Comprimidos de naltrexona 0,5 mg		$25\pm 2^\circ\text{C}$ / $60\pm 5\%$ RH 10 cuentas Botellas de HDPE de 75 cc Tapones sellados por inducción de calor forrados de papel de aluminio					
Punto de tiempo		Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses
Estabilidad							
Prueba	Límites						
Ensayo (naltrexona, % de la etiqueta)	90,0-110,0	98,0	97,0	95,5	94,9	93,2	91,6
Sustancias relacionadas totales	NMT 5,0%	0,10	0,49	0,71	0,74	0,38	2,08
Uniformidad del contenido (% medio)	85,0-115,0	96,8	-	-	-		
(% de RSD de 10 Comprimidos)	NMT 6,0	0,97	-	-	-	-	
Disolución (% disuelto)	NLT 90% en 60	103	98	95	92	86	95

ES 2 616 981 T3

Comprimidos de naltrexona 0,5 mg		25±2°C / 60±5% RH 10 cuentas Botellas de HDPE de 75 cc Tapones sellados por inducción de calor forrados de papel de aluminio					
Punto de tiempo		Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses
Estabilidad							
Prueba	Límites						
	minutos						

La composición del Ejemplo 2 se ensayó en cuanto a estabilidad a la temperatura de 30±2°C y 60±5% de Humedad Relativa, a intervalos de 3 meses durante hasta un año, y dio los siguientes resultados en la Tabla 2C:

Tabla 2C

Comprimidos de naltrexona 0,5 mg		30±2°C / 60±5% RH 10 cuentas Botellas de HDPE de 75 cc Tapones sellados por inducción de calor forrados de papel de aluminio				
Punto de tiempo		Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
Estabilidad						
Prueba	Límites					
Ensayo (naltrexona, % de la etiqueta)	90,0-110,0	98,0	96,0	94,1	92,0	90,5
Sustancias relacionadas totales	NMT 5,0%	0,10	0,85	0,93	1,44	1,02
Disolución (% disuelto)	NLT 90% en 60 minutos	103	97	94	92	91

5

La composición del Ejemplo 1 se ensayó en cuanto a estabilidad a la temperatura de 40±2°C y 75±5% de Humedad Relativa, a lo largo de un periodo de 6 meses, y dio los siguientes resultados en la Tabla 2D a continuación:

Tabla 2D

Comprimidos de naltrexona 0,5 mg		40±2°C / 75±5% RH 10 cuentas Botellas de HDPE de 75 cc Tapones sellados por inducción de calor forrados de papel de aluminio				
Punto de tiempo		Inicial	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
Estabilidad						
Prueba	Límites					
Ensayo (naltrexona, % de la etiqueta)	90,0-110,0	98,0	96,0	92,9	90,6	81,9
Cualquier desconocido individual	NMT 0,2%	>0,2	>0,2	>0,2	0,32	0,44
Sustancias relacionadas totales	NMT 5,0%	0,10	0,94	1,50	2,22	2,45
Disolución (% disuelto)	NLT 90% en 60	103	96	93	92	83

Comprimidos de naltrexona 0,5 mg		40±2°C / 75±5% RH 10 cuentas Botellas de HDPE de 75 cc Tapones sellados por inducción de calor forrados de papel de aluminio				
Punto de tiempo		Inicial	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
Estabilidad						
Prueba	Límites					
	minutos					

Ejemplo 3 (Ejemplo de referencia)

En el Ejemplo 3, se preparó una composición de 0,5 mg de naltrexona HCl que tenía la composición enumerada a continuación en la Tabla 3A:

5

Tabla 3A

Ingredientes	Cantidad/Unidad (mg)
Naltrexona HCl anhidro	0,5
Plasdone C-30	5,0
Avicel PH 102	58,0
Agua	25,0
Avicel PH 102	58,0
Ac-Di-Sol	2,5
Cab-O-Sil	0,3
Estearato de magnesio	0,7
Total	125,0

Procedimiento

Se usó el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo 1 para preparar la composición de naltrexona HCl del Ejemplo 3.

10 Ejemplo 4 (Ejemplo de referencia)

En el Ejemplo 4, se preparó una composición de 0,5 mg de naltrexona HCl como en el ejemplo 3, sustituyendo el estearato de magnesio por ácido esteárico y teniendo la composición enumerada en la Tabla 4A:

Tabla 4A

Ingredientes	Cantidad/Unidad (mg)
Naltrexona HCl anhidro	0,5
Plasdone C-30	5,0
Avicel PH 102	58,0

ES 2 616 981 T3

Ingredientes	Cantidad/Unidad (mg)
Agua	25,0
Avicel PH 102	57,45
AcDiSol	2,5
Cab-O-Sil	0,3
Ácido esteárico	1,25
Total	125,0

Ejemplo 5 (Ejemplo de referencia)

En el Ejemplo 5, se preparó una composición de 0,5 mg de naltrexona HCl como en el ejemplo 3, con la adición de tiosulfato de sodio como estabilizante y teniendo la composición enumerada a continuación en la Tabla 5A:

5

Tabla 5A

Ingredientes	Cantidad/Unidad (mg)
Naltrexona HCl anhidro	0,5
Plasdone C-30	5,0
Avicel PH 102	57,938
Agua	25,0
Avicel PH 102	58,0
Ac-Di-Sol	2,5
Cab-O-Sil	0,3
Estearato de magnesio	0,7
Tiosulfato de sodio	0,0625
Total	125,0

Ejemplo 6 (Ejemplo de referencia)

En el Ejemplo 6, se preparó una composición de 0,5 mg de naltrexona HCl como en el ejemplo 3, con la adición de metabisulfito de sodio como estabilizante y teniendo la composición enumerada a continuación en la Tabla 6A:

10

Tabla 6A

Ingredientes	Cantidad/Unidad (mg)
Naltrexona HCl anhidro	0,5
Plasdone C-30	5,0
Avicel PH 102	57,938

Ingredientes	Cantidad/Unidad (mg)
Agua	25,0
Avicel PH 102	58,0
AcDiSol	2,5
Cab-O-Sil	0,3
Estearato de magnesio	0,7
Metabisulfito de sodio	0,0625
Total	125,0

Ejemplo 7 (Ejemplo de referencia)

En el Ejemplo 7, se preparó una composición de 0,5 mg de naltrexona HCl como en el ejemplo 3, con la adición de ácido succínico como estabilizante y teniendo la composición enumerada a continuación en la Tabla 7A:

5

Tabla 7A

Ingredientes	Cantidad/Unidad (mg)
Naltrexona HCl anhidro	0,5
Plasdone C-30	5,0
Avicel PH 102	57,875
Agua	25,0
Avicel PH 102	58,0
AcDiSol	2,5
Cab-O-Sil	0,3
Estearato de magnesio	0,7
Ácido succínico	0,125
Total	125,0

Ejemplo 8 (Ejemplo de referencia)

En el Ejemplo 8, se almacenaron los Ejemplos 3-7 durante 2 meses bajo condiciones de almacenamiento de 40° C y 75% de humedad relativa.

10

Ej. N°	Modificación de fórmula	Ensayo %			Sustancias relacionadas totales		
		Inicial	1 mes a 40/75	2 meses a 40/75	Inicial	1 mes a 40/75	2 meses a 40/75
3	Ninguno (Control)	100,9	91,7	88,4	0,30	0,55	1,35

Ej. N°	Modificación de fórmula	Ensayo %			Sustancias relacionadas totales		
		Inicial	1 mes a 40/75	2 meses a 40/75	Inicial	1 mes a 40/75	2 meses a 40/75
4	Ácido esteárico	98,3	89,8	88,3	0,16	0,63	1,67
5	Na+TIOSULFITO	101,4	97,1	95,5	0,64	0,74	0,77
6	Na+METABISULFITO	95,3	95,3	94,8	0,17	0,34	1,05
7	ÁCIDO SUCCÍNICO	97,1	90,8	88,8	0,70	0,80	1,9

Ej. N°	Modificación de fórmula	10-Ceto Naltrexona		
		Inicial	1 mes a 40/75	2 meses a 40/75
3	Ninguno (Control)	0,09	0,09	0,19
4	Ácido esteárico	0,09	0,10	0,34
5	Na+TIOSULFITO	0,04	0,26	0,03
6	Na+METABISULFITO	ND	0,04	0,01
7	ÁCIDO SUCCÍNICO	0,17	0,11	0,16

5 Los resultados muestran que la adición de metabisulfito de sodio fue significativamente más eficaz que ciertas otras modificaciones de fórmula en mantener el contenido de naltrexona. El tiosulfito de sodio fue el siguiente mejor en la clasificación, seguido del ácido succínico.

La generación de sustancias relacionadas también fue minimizada bien por el metabisulfito de sodio, pero no rindió tan bien como el tiosulfito de sodio y el ácido succínico.

Cambiar los lubricantes de estearato de magnesio a ácido esteárico no aumentó el valor del ensayo de naltrexona significativamente, y en realidad aumentó las sustancias relacionadas casi dos veces.

10 Ejemplo 9 (Ejemplo de referencia)

En el Ejemplo 9, se prepararon perlas de liberación controlada de naltrexona HCl que tenían la composición enumerada en la Tabla 9A:

Tabla 9A

	Ingredientes	Cantidad/Unidad (mg)	Cantidad/lote (g)
Etapa 1. Capas de fármacos	Naltrexona HCl anhidro	0,658	12,15
	Perlas non-pareil (malla 30/35)	79,788	1473,0
	Opadry Clear (Hidroxipropimetilcelulosa)	0,775	14,73
Etapa 2. Capa de polímero aniónico	Eudragit L30D (seco)	3,023	55,8
	Citrato de trietilo	0,756	13,95

ES 2 616 981 T3

	Ingredientes	Cantidad/Unidad (mg)	Cantidad/lote (g)
	Monoestearato de glicerilo	0,284	5,25
Etapa 3. Capa de liberación sostenida	Eudragit RS30D (seco)	32,5	600,0
	Citrato de trietilo	6,5	120,0
	Cab-O-Sil	1,625	30,0
Etapa 4. Capa sello	Opadry Clear (Hidroxipropilmetilcelulosa)	4,062	2325,0
Total (en base seca)		130	2400

Procedimiento de fabricación de perlas

1. Disolver naltrexona HCl y Opadry Clear en agua. Rociar la disolución del fármaco sobre perlas non-pareil en un revestidor de lecho fluido con inserto Wurster.
- 5 2. Dispersar Eudragit L30D, citrato de trietilo y monoestearato de glicerilo en agua. Rociar la dispersión sobre las perlas cargadas con fármaco en el revestidor de lecho fluido.
3. Dispersar Eudragit RS30D, citrato de trietilo y cabosil en agua. Rociar la dispersión sobre las perlas en el revestidor de lecho fluido.
4. Disolver Opadry Clear en agua. Rociar la disolución sobre las perlas en el revestidor de lecho fluido.
- 10 5. Curar las perlas a 40°C durante 24 horas.

La composición del Ejemplo 9 se ensayó en cuanto a estabilidad a la temperatura de 40°C y 75 % de Humedad Relativa, en un recipiente abierto a lo largo de un periodo de 2 meses, y dio los siguientes resultados en la Tabla 9B a continuación:

Tabla 9B

Condición de almacenamiento 40°C/75% RH (recipiente abierto)			
	Inicial	1 mes	2 meses
Sustancia relacionada total (% de Ntx)	6,8	10,3	9,4
10 Ceto Naltrexona (% de Ntx)	3,2	7,5	6,7
Ensayo (%)	101,4	87,7	85,5

15

Ejemplo 10 (Ejemplo de referencia)

En el Ejemplo 10, se prepararon perlas de liberación controlada de Naltrexona HCl como en el Ejemplo 9, incluyendo además BHT como estabilizante y teniendo la composición enumerada en la Tabla 10A a continuación:

Tabla 10A

	Ingredientes	Cantidad/Unidad (mg)	Cantidad/lote (g)
Etapa 1. Capas de fármacos	Naltrexona HCl anhidro	0,658	12,15
	Perlas non-pareil (malla 30/35)	79,788	1473,0

ES 2 616 981 T3

	Ingredientes	Cantidad/Unidad (mg)	Cantidad/lote (g)
	Opadry Clear (Hidroxipropimetilcelulosa)	0,775	14,31
	BHT	0,029	0,54
Etapa 2. Capa de polímero aniónico	Eudragit L30D (seco)	3,023	55,8
	Citrato de trietilo	0,756	13,95
	Monoestearato de glicerilo	0,284	5,25
Etapa 3. Capa de liberación sostenida	Eudragit RS30D (seco)	32,5	600,0
	Citrato de trietilo	6,5	120,0
	Cabosil	1,625	30,0
Etapa 4. Capa sello	Opadry Clear (Hidroxipropimetilcelulosa)	4,062	75,0
Total (en base seca)		130,0	2400,0

La composición del Ejemplo 10 se ensayó en cuanto a estabilidad a la temperatura de 40°C y 75 % de Humedad Relativa, en un recipiente abierto a lo largo de un periodo de 1 meses, y dio los siguientes resultados en la Tabla 10B a continuación:

5

Tabla 10B

Condición de almacenamiento 40°C/75% RH			
	Inicial	1 mes	2 meses
Sustancia relacionada total (% de Ntx)	0,12	0,85	3,91
10 Ceto Naltrexona (% de Ntx)	0,05	0,14	0,2
Ensayo (%)	103,9	95,4	99,4

Ejemplo 11

En el Ejemplo 11, se prepararon perlas de liberación controlada de Naltrexona HCl como en el Ejemplo 9, incluyendo además ascorbato de sodio como estabilizante y EDTA como agente quelante y teniendo la composición enumerada en la Tabla 11A a continuación:

10

Tabla 11A

	Ingredientes	Cantidad/Unidad (mg)
Etapa 1. Capas de fármacos	Naltrexona HCl anhidro	0,584
	Perlas non-pareil (malla 30/35)	80,179
	Opadry Clear (Hidroxipropimetilcelulosa)	0,341

ES 2 616 981 T3

	Ingredientes	Cantidad/Unidad (mg)
	Ascorbato de sodio	0,065
	EDTA	0,065
Etapa 2. Capa de polímero aniónico	Eudragit L30D (seco)	3,023
	Citrato de trietilo	0,756
	Monoestearato de glicerilo	0,284
Etapa 3. Capa de liberación sostenida	Eudragit RS30D (seco)	32,5
	Citrato de trietilo	6,5
	Cabosil	1,625
Etapa 4. Capa sello	Opadry Clear (Hidroxipropilmetilcelulosa)	2,438
	Cabosil	1,625
Total (en base seca)		130

La composición del Ejemplo 11 se ensayó en cuanto a estabilidad a la temperatura de 40°C y 75 % de Humedad Relativa, en un recipiente abierto a lo largo de un periodo de 1 meses, y dio los siguientes resultados en la Tabla 11B a continuación:

5

Tabla 11B

Condición de almacenamiento 40°C/75% RH		
	Inicial	1 mes
Sustancia relacionada total (% de Ntx)	0,1	0,1
10 Ceto Naltrexona (% de Ntx)	ND	0,04
Ensayo (%)	112,6	108,3

Ejemplo 12 (Ejemplo de referencia)

En el Ejemplo 12, se prepararon perlas de liberación controlada de Naltrexona HCl como en el Ejemplo 9, incluyendo además ácido ascórbico como estabilizante y teniendo la composición enumerada en la Tabla 12A a continuación:

10

Tabla 12A

	Ingredientes	Cantidad/Unidad (mg)
Etapa 1. Capas de fármacos	Naltrexona HCl anhidro	0,584
	Perlas non-pareil (malla 30/35)	80,26
	Opadry Clear (Hidroxipropilmetilcelulosa)	0,341

ES 2 616 981 T3

	Ingredientes	Cantidad/Unidad (mg)
	Ácido ascórbico	0,065
Etapa 2. Capa de polímero aniónico	Eudragit L30D (seco)	3,023
	Citrato de trietilo	0,756
	Monoestearato de glicerilo	0,284
Etapa 3. Capa de liberación sostenida	Eudragit RS30D (seco)	32,5
	Citrato de trietilo	6,5
	Cabosil	1,625
Etapa 4. Capa sello	Opadry Clear (Hidroxiopropilmetilcelulosa)	3,532
	Cab-O-Sil	0,531
Total (en base seca)		130,0

La composición del Ejemplo 12 se ensayó en cuanto a estabilidad a la temperatura de 40°C y 75 % de Humedad Relativa, en un recipiente abierto a lo largo de un periodo de 1 meses, y dio los siguientes resultados en la Tabla 12B a continuación:

5

Tabla 12B

Condición de almacenamiento 40°C/75% RH		
	Inicial	1 mes
Sustancia relacionada total (% de Ntx)	0,24	0,5
10 Ceto Naltrexona (% de Ntx)	ND	ND
Ensayo (%)	101,9	99,6

Ejemplo 13

En el Ejemplo 13, se prepararon perlas de liberación controlada de Naltrexona HCl como en el Ejemplo 9, incluyendo además galato de propilo como estabilizante y EDTA como agente quelante y teniendo la composición enumerada en la Tabla 13A a continuación:

10

Tabla 13A

	Ingredientes	Cantidad/Unidad (mg)
Etapa 1. Capas de fármacos	Naltrexona HCl anhidro	0,61
	Perlas non-pareil (malla 30/35)	80,211
	Opadry Clear (Hidroxiopropilmetilcelulosa)	0,919
	Galato de propilo	0,00581

ES 2 616 981 T3

	Ingredientes	Cantidad/Unidad (mg)
	EDTA	0,00349
Etapa 2. Capa de polímero aniónico	Eudragit L30D (seco)	3,022
	Citrato de trietilo	0,755
	Monoestearato de glicerilo	0,29
Etapa 3. Capa de liberación sostenida	Eudragit RS30D (seco)	32,534
	Citrato de trietilo	6,507
	Cab-O-Sil	1,627
Etapa 4. Capa sello	Opadry Clear (Hidroxiopropilmetilcelulosa)	3,538
	Cab-O-Sil	0,529
Total (en base seca)		130

La composición del Ejemplo 13 se ensayó en cuanto a estabilidad a la temperatura de 40°C y 75 % de Humedad Relativa, en un recipiente abierto a lo largo de un periodo de 1 meses, y dio los siguientes resultados en la Tabla 13B a continuación:

5

Tabla 13B

Condición de almacenamiento 40°C/75% RH		
	Inicial	1 mes
Sustancia relacionada total (% de Ntx)	0,09	1,1
10 Ceto Naltrexona (% de Ntx)	ND	0,18
Ensayo (%)	110,5	107,4

Ejemplo 14 (Ejemplo de referencia)

En el Ejemplo 14, se preparó una composición de 2,0 mg de naltrexona HCl que tenía la composición enumerada a continuación en la Tabla 14A:

10

Tabla 14A

Ingredientes	Cantidad/Unidad (mg)	Cantidad/Lote (gm)
Naltrexona HCl anhidro	2,0	116,7
Eudragit RSPO	88,0	5133,3
Ácido esteárico	15,0	875,0
Alcohol estearílico	15,0	875,0
Total	120	7000

Procedimiento

1. Molienda: Moler el alcohol estearílico usando un molino de cribado (Fitzmill).
2. Mezcla: Mezclar todos los ingredientes usando un mezclador de convección (V-blender con barra intensificadora) a temperatura ambiente.
3. Extruir la mezcla con una pieza de calentamiento ajustada a entre 75 y 100 °C hasta hebras de aproximadamente 1 mm de diámetro y cortar en gránulos cilíndricos de aproximadamente 1 mm de longitud.

Datos de estabilidad

Sustancias relacionadas con naltrexona totales al completarse la fabricación = 2,07%. 10-cetonaltrexona = ND.

10 Ejemplo 15

En el Ejemplo 15, se preparó una composición de 2,0 mg de naltrexona HCl que tenía la composición enumerada a continuación en la Tabla 15A:

Tabla 15A

Ingredientes	Cantidad/Unidad (mg)	Cantidad/Lote (gm)
Naltrexona HCl anhidro	2,0	33,0
Eudragit RSPO	88,0	1454,6
Ácido esteárico	15,0	248,0
Alcohol estearílico	15,0	248,0
Ácido cítrico	1,0	16,6
Total	121	2000

15 Procedimiento

Se usó el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo 16 para preparar la composición de naltrexona HCl del Ejemplo 15.

Datos de estabilidad

Sustancias relacionadas con naltrexona totales al completarse la fabricación = 0,18%. 10-cetonaltrexona = ND.

20 Ejemplo 16 (Ejemplo de referencia)

En el Ejemplo 16, se preparó una composición de 2,0 mg de naltrexona HCl incluyendo BHT como estabilizante, teniendo la composición enumerada a continuación en la Tabla 16A:

Tabla 16A

Ingredientes	Cantidad/Unidad (mg)	Cantidad/Lote (gm)
Naltrexona HCl anhidro	2,0	100,0
Eudragit RSPO	88,0	4400
Ácido esteárico	15,0	750,0
Alcohol estearílico	15,0	750,0

ES 2 616 981 T3

Butil-hidroxitolueno	1,0	50,0
Total	121	6050

Procedimiento

1. Molienda: Moler el alcohol estearílico usando un molino de cribado (Fitzmill).
2. Molienda: Moler el butil-hidroxitolueno usando un mortero y pilón
- 5 3. Mezcla: Mezclar todos los ingredientes usando un mezclador de convección (V-blender con barra intensificadora) a temperatura ambiente.
4. Extruir la mezcla con una pieza de calentamiento ajustada a entre 75 y 100 °C hasta hebras de aproximadamente 1 mm de diámetro y cortar en gránulos cilíndricos de aproximadamente 1 mm de longitud.
5. Encapsulación. Encapsular los gránulos en cápsulas de gelatina dura

10 Datos de estabilidad

	Inicial	1 mes 40/75	3 meses 40/75	6 meses 40/75
Ensayo	96,6%	98,0%	96,3%	95,7
Sustancias relacionadas totales	0,05%	0,16%	0,27%	0,85%
10-Ceto Naltrexona	ND	ND	ND	<0,05

Ejemplo 17 (Ejemplo de referencia)

En el Ejemplo 17, se preparó una composición de 2,0 mg de naltrexona HCl incluyendo BHT como estabilizante, teniendo la composición enumerada a continuación en la Tabla 17A:

15

Tabla 17A

Ingredientes	Cantidad/Unidad (mg)	Cantidad/Lote (gm)
Naltrexona HCl anhidro	2,0	100,0
Eudragit RSPO	96,0	4400
Fosfato de dicalcio anhidro	6,0	300,0
Alcohol estearílico	22,0	1100,0
Butil-hidroxitolueno	1,0	50,0
Total	127	6350

Procedimiento

Se usó el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo 16 para preparar la composición de naltrexona HCl del Ejemplo 17.

20 Datos de estabilidad

Las composiciones preparadas de acuerdo con el Ejemplo 17 se ensayaron en cuanto a estabilidad de la naltrexona bajo condiciones de almacenamiento de 25 °C/60% de humedad relativa y 40 °C/75% RH y dieron los resultados enumerados en la Tabla 17B a continuación:

Tabla 17B

Condiciones de almacenamiento	Tiempo, meses	Ensayo %	Sustancias relacionadas totales	Contenido de agua, %	10-Ceto Naltrexona
N/D	Inicial	99,4	<0,05	1,18	ND
25 °C/60% RH	1	99,5	0,05	1,27	ND
25 °C/60% RH	2	98,4	0,05	1,76	ND
25 °C/60% RH	3	97,9	0,06	1,55	ND
25 °C/60% RH	6	98,4	0,75	1,36	ND
40 °C/75% RH	1	98,7	0,08	1,35	ND
40 °C/75% RH	3	96,3	0,14	1,83	ND
40 °C/75% RH	6	96,0	1,45	1,95	0,11

Ejemplo 18 (Ejemplo de referencia)

5 En el Ejemplo 18, se preparó una composición de 1,0 mg de naltrexona HCl, 10,0 mg de hidrocodona que tenía la composición enumerada a continuación en la Tabla 18A:

Tabla 18A

Ingredientes	Cantidad/Unidad (mg)	Cantidad/Lote (gm)
Naltrexona HCl anhidro	1,0	10,0
Bitartrato de hidrocodona hemipentahidrato	10,0	100,0
Povidona K30	5,0	50,0
Celulosa microcristalina	84,0	840,0
Agua*	N/D	400*
Total	100	1000
* No presente en el producto final		

Procedimiento

- 10 1. Granulación: Disolver/dispersar la naltrexona HCl, bitartrato de hidrocodona y povidona K30 en el agua. Añadir la disolución/dispersión a la celulosa microcristalina mientras se mezclan en un granulador de alto cizallamiento (Colette) a temperatura ambiente.
2. Secado: Secar la granulación en un secador de lecho fluido (Glatt) con una temperatura de entrada de 50 a 75°C hasta aproximadamente la humedad equilibrio bajo las condiciones ambientales.
3. Molienda: Moler la granulación usando un molino de cribado (CoMil).
- 15 4. Compresión: Comprimir la granulación molida usando una prensa de comprimidos de golpe único (Manesty F3).

Estabilidad

Las composiciones preparadas de acuerdo con el Ejemplo 18 se ensayaron en cuanto a estabilidad de la naltrexona bajo condiciones de almacenamiento de 50°C durante 2 semanas, y 40 °C/75% RH durante 1 mes, y dieron los resultados enumerados en la Tabla 18B a continuación:

5 Tabla 18B

Condición	Ensayo de naltrexona		10-Ceto Naltrexona	Sustancias relacionadas con naltrexona totales
	Resultado	% de cambio*	(%)	%
Inicial	112,0	N/D	ND	1,79
2 semanas/50°C	98,8	- 11,8	0,54	6,10
1 mes 40°C/75% RH	100,0	- 10,7	0,49	1,80

Ejemplo 19 (Ejemplo de referencia)

En el Ejemplo 19, se preparó una composición de 1,0 mg de naltrexona HCl, 10,0 mg de hidrocodona, incluyendo ácido ascórbico como estabilizante, teniendo la composición enumerada a continuación en la Tabla 19A:

10 Tabla 19A

Ingredientes	Cantidad/Unidad (mg)	Cantidad/Lote (gm)
Naltrexona HCl anhidro	1,0	10,0
Bitartrato de hidrocodona hemipentahidrato	10,0	100,0
Povidona K30	5,0	50,0
Ácido ascórbico	1,0	10,0
Celulosa microcristalina	83,0	830,0
Agua*	N/D	400*
Total	100	1000
* No presente en el producto final		

Procedimiento

- 15 Granulación: Disolver/dispersar la naltrexona HCl, bitartrato de hidrocodona, ácido ascórbico y povidona K30 en el agua. Añadir la disolución/dispersión a la celulosa microcristalina mientras se mezclan en un granulador de alto cizallamiento (Colette) a temperatura ambiente.
2. Secado: Secar la granulación en un secador de lecho fluido (Glatt) con una temperatura de entrada de 50 a 75°C hasta un nivel de humedad de 6,1%.
3. Molienda: Moler la granulación usando un molino de cribado (CoMil).
4. Compresión: Comprimir la granulación molida usando una prensa de comprimidos de golpe único (Manesty F3).

20 Datos de estabilidad

ES 2 616 981 T3

Las composiciones preparadas de acuerdo con el Ejemplo 19 se ensayaron en cuanto a estabilidad de la naltrexona bajo condiciones de almacenamiento de 50°C durante 2 semanas, y 40 °C/75% RH durante 1 mes, y dieron los resultados enumerados en la Tabla 19B comparados con los resultados del Ejemplo 18:

Tabla 19B

	Ejemplo 19		Ejemplo 18		Ejemplo 19	Ejemplo 18
Condición	Ensayo de naltrexona		Ensayo de naltrexona		Sustancias relacionadas con naltrexona totales/10-Ceto-naltrexona	Sustancias relacionadas con naltrexona totales/10-Ceto-naltrexona
	Resultado	% de cambio*	Resultado	% de cambio*	(%)	(%)
Inicial	108,9	N/D	112,0	N/D	1,45/ND	1,79/ND
2 semanas/50C	106,2	-2,5	98,8	- 11,8	0,57/ND	6,10/0,54
1 mes 40C/75% RH	107,2	- 1,6	100,0	- 10,7	0,78/ND	1,80/0,49
* como % del inicial						

5

Ejemplo 20 (Ejemplo de referencia)

En el Ejemplo 20, se preparó una composición de 0,5 mg de naltrexona HCl, 5,0 mg de hidrocodona, y 250 mg de acetaminofeno, incluyendo ácido ascórbico como estabilizante, teniendo la composición enumerada a continuación en la Tabla 20A:

10

Tabla 20A

Ingredientes	Cantidad/Unidad de dosificación (mg)	Cantidad/Lote (g)
Naltrexona HCl anhidro	0,5	10,0
Bitartrato de hidrocodona hemipentahidrato	5,0	100,0
Povidona K30	2,5	50,0
Ácido ascórbico	0,5	10,0
Celulosa microcristalina	41,5	830,0
Agua*	N/D	400*
Subtotal	50,0	1000
Grnulación molida	50,0	100,0
DC Acetaminofeno (CompapL) **	277,8	555,5
Estearato de magnesio	2,25	4,5
Total	330	660

* No presente en el producto final

** CompapL contiene 90% de acetaminofeno

Procedimiento

1. Granulación: Disolver/dispersar la naltrexona HCl, bitartrato de hidrocodona, ácido ascórbico y povidona K30 en el agua. Añadir la disolución/dispersión a la celulosa microcristalina mientras se mezclan en un granulador de alto cizallamiento (Colette) a temperatura ambiente.
2. Secado: Secar la granulación en un secador de lecho fluido (Glatt) con una temperatura de entrada de 50 a 75°C hasta un nivel de humedad de 6,1%.
3. Molienda: Moler la granulación usando un molino de cribado (CoMil).
4. Mezcla: Mezclar la granulación molida con el CompapL y estearato de magnesio.
5. Compresión: Comprimir los comprimidos usando una prensa de comprimidos de golpe único (Manesty F3).

Datos de estabilidad

Las composiciones preparadas de acuerdo con el Ejemplo 20 se ensayaron en cuanto a estabilidad de la naltrexona bajo condiciones de almacenamiento de 50°C durante 2 semanas, y 40 °C/75% RH durante 1 mes, y dieron los resultados enumerados en la Tabla 20B:

Tabla 20B

Ejemplo 20			
Condición	Ensayo de naltrexona		Sustancias relacionadas con naltrexona totales/10-Ceto-naltrexona
	Resultado	% de cambio*	%
Inicial	107,7	N/D	2,32/ND
2 semanas/50C	106,1	- 1,5	1,61/ND
1 mes 40C/75% RH	106,4	- 1,2	0,95/ND
* como % del inicial			

Ejemplo 21 (Ejemplo de referencia)

En el Ejemplo 21, se preparó una composición de 1,0 mg de naltrexona HCl, 10,0 mg de hidrocodona, incluyendo BHT como estabilizante, teniendo la composición enumerada en la Tabla 21 A:

Tabla 21A

Ingredientes	Cantidad/Unidad de dosificación (mg)	Cantidad/Lote (g)
Naltrexona HCl anhidro	1,0	15,0
Bitartrato de hidrocodona hemipentahidrato	10,0	150,0
Povidona K30	5,0	75,0
Butil-hidroxitolueno	0,1	1,50

ES 2 616 981 T3

Ingredientes	Cantidad/Unidad de dosificación (mg)	Cantidad/Lote (g)
Celulosa microcristalina	83,9	1258,5
Agua*	N/D	400*
Total	100	1500
* No presente en el producto final		

Procedimiento

- 5 1. Granulación: Disolver/dispersar la naltrexona HCl, butil-hidroxitolueno y povidona K30 en el agua. Añadir la disolución/dispersión a la celulosa microcristalina y el bitartrato de hidrocodona mientras se mezclan en un granulador de alto cizallamiento (Colette) a temperatura ambiente.
2. Secado: Secar la granulación en un secador de lecho fluido (Glatt) con una temperatura de entrada de 50 a 75°C hasta un nivel de humedad de 2,9%.
3. Molienda: Moler la granulación usando un molino de cribado (CoMil).
4. Compresión: Comprimir la granulación molida usando una prensa de comprimidos de golpe único (Manesty F3).

10 Datos de estabilidad

Las composiciones preparadas de acuerdo con el Ejemplo 21 se ensayaron en cuanto a estabilidad de la naltrexona bajo condiciones de almacenamiento de 50°C durante 2 semanas, y 40 °C/75% RH durante 1 mes, y dieron los resultados enumerados en la Tabla 19B comparados con los resultados del Ejemplo 18:

	Ejemplo 21		Ejemplo 18		Ejemplo 21		Ejemplo 18	
Condición	Ensayo de naltrexona		Ensayo de naltrexona		Sustancias relacionadas con naltrexona totales/10-Ceto-naltrexona		Sustancias relacionadas con naltrexona totales/10-Ceto-naltrexona	
	Resultado	% de cambio*	Resultado	% de cambio*	%	%		
Inicial	100,2	N/D	112,0	N/D	0,38/ND	1,79/ND		
2 semanas/50C	99,9	-0,3	98,8	- 11,8	0,68/ND	6,10/0,54		
1 mes 40C/75% RH	99,9	-0,3	100,0	- 10,7	1,63/ND	1,80/0,49		
* como % del inicial								

15 Ejemplo 22 (Ejemplo de referencia)

En el Ejemplo 22, se preparó una composición de 0,125 mg de naltrexona HCl, 5,0 mg de hidrocodona, y 500 mg de acetaminofeno, incluyendo ácido ascórbico como estabilizante, teniendo la composición enumerada en la Tabla 22A:

Tabla 22A

Ingredientes	Cantidad/Unidad de dosificación (mg)	Cantidad/Lote (g)
Granulación:		

ES 2 616 981 T3

Ingredientes	Cantidad/Unidad de dosificación (mg)	Cantidad/Lote (g)
Naltrexona HCl anhidro	0,125	1,50
Bitartrato de hidrocodona hemipentahidrato	5,0	60,0
Povidona K30	4,0	48,0
Ácido ascórbico	1,0	12,0
Celulosa microcristalina	89,875	1078,5
Agua*	N/D	480,0*
Subtotal	100	1200
Mezcla final		
Granulación molida	100	228,6
DC Acetaminofeno (CompapL) **	555,6	1271,4
Estearato de magnesio	6,6	15,0
Total	662,2	1515
* No presente en el producto final		
** CompapL contiene 90% de acetaminofeno		

Procedimiento

- 5 1. Granulación: Disolver la naltrexona HCl, ácido ascórbico y povidona K30 en el agua. Añadir la disolución a la celulosa microcristalina y el bitartrato de hidrocodona mientras se mezclan en un granulador de alto cizallamiento (Colette) a temperatura ambiente.
2. Secado: Secar la granulación en un secador de lecho fluido (Glatt) con una temperatura de entrada de 50 a 75°C hasta un nivel de humedad de 4,6%.
3. Molienda: Moler la granulación usando un molino de cribado (CoMil).
4. Mezcla: Mezclar una porción de la granulación molida con el Acetaminofeno DC y el estearato de magnesio.
- 10 5. Compresión: Comprimir la mezcla final usando una prensa de comprimidos de golpe único (Manesty F3).

Datos de estabilidad

La composición del Ejemplo 22 se ensayó en cuanto a estabilidad de la naltrexona bajo condiciones de almacenamiento de 50°C durante 2 semanas, y dio los resultados enumerados en la Tabla 22B:

Tabla 22B

Ejemplo 22		
Condición	Ensayo de naltrexona	Sustancias relacionadas con naltrexona totales/10-Ceto-naltrexona
	Resultado	% de cambio*

ES 2 616 981 T3

	Ejemplo 22		
Condición	Ensayo de naltrexona		Sustancias relacionadas con naltrexona totales/10-Ceto-naltrexona
	Resultado	% de cambio*	
Inicial	100,6	N/D	0,95/ND
2 semanas/50C	97,1	-3,5	6,75/ND
* como % del inicial			

Ejemplo 23 (Ejemplo de referencia)

En el Ejemplo 23, se preparó una composición de 0,125 mg de naltrexona HCl, 5,0 mg de hidrocodona, y 500 mg de acetaminofeno, incluyendo ácido ascórbico como estabilizante, teniendo la composición enumerada a continuación en la Tabla 23A:

5

Tabla 23A

Ingredientes	Cantidad/Unidad de dosificación (mg)	Cantidad/Lote (g)
Granulación:		
Naltrexona HCl anhidro	0,125	1,50
Bitartrato de hidrocodona hemipentahidrato	5,0	60,0
Povidona K30	5,0	60,0
Ácido ascórbico	1,0	12,0
Celulosa microcristalina	88,815	1065,78
EDTA	0,060	0,72
Agua*	N/D	480,0*
Subtotal	100	1200
Mezcla final		
Grnulación molida	100	150
DC Acetaminofeno (CompapL) **	555,6	834
Estearato de magnesio	6,6	9,89
Total	662,2	984
* No presente en el producto final		
** CompapL contiene 90% de acetaminofeno		

Procedimiento

ES 2 616 981 T3

1. Granulación: Disolver/dispersar la naltrexona HCl, ácido ascórbico, EDTA y povidona K30 en el agua. Añadir la disolución/dispersión a la celulosa microcristalina y el bitartrato de hidrocodona mientras se mezclan en un granulador de alto cizallamiento (Colette) a temperatura ambiente.
2. Secado: Secar la granulación en un secador de lecho fluido (Glatt) con una temperatura de entrada de 50 a 75°C hasta un nivel de humedad de 4,6%.
3. Molienda: Moler la granulación usando un molino de cribado (CoMil).
4. Mezcla: Mezclar una porción de la granulación molida con el Acetaminofeno DC y el estearato de magnesio.
5. Compresión: Comprimir la mezcla final usando una prensa de comprimidos de golpe único (Manesty F3).

Datos de estabilidad

- 10 La composición del Ejemplo 23 se ensayó en cuanto a estabilidad de la naltrexona bajo condiciones de almacenamiento de 50°C durante 2 semanas, y dio los resultados enumerados en la Tabla 23B:

Tabla 23B

Ejemplo 23			
Condición	Ensayo de naltrexona		Sustancias relacionadas con naltrexona totales/10-Ceto-naltrexona
	Resultado	% de cambio*	
Inicial	104,2	N/D	0,40/ND
2 semanas/50C	102,6	-1,5	6,46/ND
* como % del inicial			

Ejemplo 24 (Ejemplo de referencia)

- 15 En el Ejemplo 24, se preparó una composición de 0,125 mg de naltrexona HCl, 5,0 mg de hidrocodona, y 500 mg de acetaminofeno, incluyendo BHT como estabilizante, teniendo la composición enumerada en la Tabla 24A:

Tabla 24A

Ingredientes	Cantidad/Unidad de dosificación (mg)	Cantidad/Lote (g)
Granulación:		
Naltrexona HCl anhidro	0,125	1,50
Bitartrato de hidrocodona hemipentahidrato	5,0	60,0
Povidona K30	4,0	48,0
Butil-hidroxitolueno	0,100	1,20
Celulosa microcristalina	90,775	1089,3
Agua*	N/D	480,0*
Subtotal	100	1200
Mezcla final		

Grnulación molida	100	226,6
DC Acetaminofeno (CompapL) **	555,6	1259,8
Estearato de magnesio	6,0	13,6
Total	661,6	1500
* No presente en el producto final		
** CompapL contiene 90% de acetaminofeno		

Procedimiento

- 5 1. Granulación: Disolver/dispersar la naltrexona HCl, butil-hidroxitolueno y povidona K30 en el agua. Añadir la disolución/dispersión a la celulosa microcristalina y el bitartrato de hidrocodona mientras se mezclan en un granulador de alto cizallamiento (Colette) a temperatura ambiente.
2. Secado: Secar la granulación en un secador de lecho fluido (Glatt) con una temperatura de entrada de 50 a 75°C hasta un nivel de humedad de 4,3%.
3. Cribado: Cribar la granulación secada a través de una criba de mano.
4. Mezcla: Mezclar una porción de la granulación cribada con el Acetaminofeno DC y el estearato de magnesio.
- 10 5. Compresión: Comprimir la mezcla final usando una prensa de comprimidos de golpe único (Manesty F3).

Datos de estabilidad

La composición del Ejemplo 24 se ensayó en cuanto a estabilidad de la naltrexona bajo condiciones de almacenamiento de 50°C durante 2 semanas, y dio los resultados enumerados en la Tabla 24B:

Tabla 24B

Ejemplo 24			
Condición	Ensayo de naltrexona		Sustancias relacionadas con naltrexona totales/10-Ceto-naltrexona
	Resultado	% de cambio*	
Inicial	91,1	N/D	0,71/ND
2 semanas/50C	92,2	+1,2	0/ND
* como % del inicial			

15

Ejemplo 25

En el Ejemplo 25, se preparó una composición de 0,125 mg de naltrexona HCl, 5,0 mg de hidrocodona, y 500 mg de acetaminofeno, incluyendo BHT como estabilizante y EDTA, teniendo la composición enumerada en la Tabla 25A:

Tabla 25A

Ingredientes	Cantidad/Unidad de dosificación (mg)	Cantidad/Lote (g)
Granulación:		
Naltrexona HCl anhidro	0,125	1,50

ES 2 616 981 T3

Bitartrato de hidrocodona hemipentahidrato	5,0	60,0
Povidona K30	4,0	48,0
Butil-hidroxitolueno	0,100	1,20
EDTA	0,060	0,72
Celulosa microcristalina	90,715	1088,6
Agua*	N/D	480,0*
Subtotal	100	1200
Mezcla final		
Grnulaci3n molida	100	226,6
DC Acetaminofeno (CompapL) **	555,6	1259,8
Estearato de magnesio	6,0	13,6
Total	661,6	1500
* No presente en el producto final		
** CompapL contiene 90% de acetaminofeno		

Procedimiento

- 5 1. Granulaci3n: Disolver/dispersar la naltrexona HCl, butil-hidroxitolueno, EDTA y povidona K30 en el agua. Añadir la disoluci3n/dispersi3n a la celulosa microcristalina y el bitartrato de hidrocodona mientras se mezclan en un granulador de alto cizallamiento (Colette) a temperatura ambiente.
2. Secado: Secar la granulaci3n en un secador de lecho fluido (Glatt) con una temperatura de entrada de 50 a 75°C hasta un nivel de humedad de 3,6%.
3. Cribado: Cribar la granulaci3n secada a trav3s de una criba de mano.
4. Mezcla: Mezclar una porci3n de la granulaci3n cribada con el Acetaminofeno DC y el estearato de magnesio.
- 10 5. Compresi3n: Comprimir la mezcla final usando una prensa de comprimidos de golpe 3nico (Manesty F3).

Datos de estabilidad

La composici3n del Ejemplo 25 se ensay3 en cuanto a estabilidad de la naltrexona bajo condiciones de almacenamiento de 50°C durante 2 semanas, y dio los resultados enumerados en la Tabla 25B:

Tabla 25B

Ejemplo 25			
Condici3n	Ensayo de naltrexona		Sustancias relacionadas con naltrexona totales/10-Ceto-naltrexona
	Resultado	% de cambio*	
Inicial	91,5	N/D	0,66/ND

ES 2 616 981 T3

2 semanas/50C	93,2	+1,9	0,54/ND
* como % del inicial			

Ejemplo 26 (Ejemplo de referencia)

En el Ejemplo 26, se preparó una composición de 0,125 mg de naltrexona HCl, 5,0 mg de hidrocodona, y 500 mg de acetaminofeno, incluyendo BHT como estabilizante, teniendo la composición enumerada en la Tabla 26A:

5

Tabla 26A

Ingredientes	Cantidad/Unidad de dosificación (mg)	Cantidad/Lote (g)
Granulación:		
Naltrexona HCl anhidro	0,125	1,50
Bitartrato de hidrocodona hemipentahidrato	5,0	60,0
Acetaminofeno	50,0	600,0
Povidona K30	5,0	60,0
Butil-hidroxitolueno	0,100	1,20
Celulosa microcristalina	39,775	477,3
Agua*	N/D	480,0*
Subtotal	100	1200
Mezcla final		
Grnulación molida	100	250,5
DC Acetaminofeno (CompapL) **	500	1249,5
Estearato de magnesio	6,0	15,0
Total	606,0	1515
* No presente en el producto final		
** CompapL contiene 90% de acetaminofeno		

Procedimiento

1. Granulación: Disolver/dispersar la naltrexona HCl, butil-hidroxitolueno y povidona K30 en el agua. Añadir la disolución/dispersión a la celulosa microcristalina, el acetaminofeno y el bitartrato de hidrocodona mientras se mezclan en un granulador de alto cizallamiento (Colette) a temperatura ambiente.
2. Secado: Secar la granulación en un secador de lecho fluido (Glatt) con una temperatura de entrada de 50 a 75°C hasta un nivel de humedad de 2,9%.
3. Molienda: Moler la granulación secada usando un molino de cribado (CoMil).
4. Mezcla: Mezclar una porción de la granulación molida con el Acetaminofeno DC y el estearato de magnesio.

10

5. Compresión: Comprimir la mezcla final usando una prensa de comprimidos de golpe único (Manesty F3).

Datos de estabilidad

La composición del Ejemplo 26 se ensayó en cuanto a estabilidad de la naltrexona bajo condiciones de almacenamiento de 50°C durante 2 semanas, y dio los resultados enumerados en la Tabla 26B:

5

Tabla 26B

Ejemplo 26			
Condición	Ensayo de naltrexona		Sustancias relacionadas con naltrexona totales/10-Ceto-naltrexona
	Resultado	% de cambio*	
Inicial	102,7	N/D	0,68/ND
2 semanas/50C	102,4	-0,3	0,41/ND
* como % del inicial			

Ejemplo 27

En el Ejemplo 27, se preparó una composición de 0,125 mg de naltrexona HCl, 5,0 mg de hidrocodona, y 500 mg de acetaminofeno, incluyendo BHT como estabilizante y EDTA, teniendo la composición enumerada en la Tabla 27A:

10

Tabla 27A

Ingredientes	Cantidad/Unidad de dosificación (mg)	Cantidad/Lote (g)
Granulación:		
Naltrexona HCl anhidro	0,125	1,50
Bitartrato de hidrocodona hemipentahidrato	5,0	60,0
Acetaminofeno	50,0	600,0
Povidona K30	5,0	60,0
Butil-hidroxitolueno	0,100	1,20
EDTA	0,060	0,72
Celulosa microcristalina	39,715	476,6
Agua*	N/D	480,0*
Subtotal	100	1200
Mezcla final		
Grnulación molida	100	250,5
DC Acetaminofeno (CompapL) **	500	1249,5
Estearato de magnesio	6,0	15,0

ES 2 616 981 T3

Ingredientes	Cantidad/Unidad de dosificación (mg)	Cantidad/Lote (g)
Total	606,0	1515
* No presente en el producto final		
** CompapL contiene 90% de acetaminofeno		

Procedimiento

- 5 1. Granulación: Disolver/dispersar la naltrexona HCl, butil-hidroxitolueno, EDTA y povidona K30 en el agua. Añadir la disolución/dispersión a la celulosa microcristalina, el acetaminofeno y el bitartrato de hidrocodona mientras se mezclan en un granulador de alto cizallamiento (Colette) a temperatura ambiente.
2. Secado: Secar la granulación en un secador de lecho fluido hasta un nivel de humedad de 3,5%.
3. Molienda: Moler la granulación secada usando un molino de cribado (CoMil).
4. Mezcla: Mezclar una porción de la granulación molida con el Acetaminofeno DC y el estearato de magnesio.
5. Compresión: Comprimir la mezcla final usando una prensa de comprimidos de golpe único (Manesty F3).

10 Datos de estabilidad

La composición del Ejemplo 30 se ensayó en cuanto a estabilidad de la naltrexona bajo condiciones de almacenamiento de 50°C durante 2 semanas, y dio los resultados enumerados en la Tabla 27B:

Tabla 27B

Ejemplo 27			
Condición	Ensayo de naltrexona		Sustancias relacionadas con naltrexona totales/10-Ceto-naltrexona
	Resultado	% de cambio*	
Inicial	102,5	N/D	0,73/ND
2 semanas/50C	101,8	-0,7	0,84/ND
* como % del inicial			

- 15 Muchas otras variaciones de la presente invención serán evidentes para los expertos en la técnica, y se pretende que estén dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntadas a la presente memoria.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende hidrocloreto de naltrexona en una cantidad de 20 mg o menos, y un estabilizante y un agente quelante para inhibir la formación de al menos un producto de degradación del hidrocloreto de naltrexona.
- 5 2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el producto de degradación se selecciona del grupo que consiste en 10-hidroxi-naltrexona; 10-cetonaltrexona; 2,2' bisnaltrexona (pseudonaltrexona); óxidos de 2,2' bisnaltrexona; dióxidos de 2,2' bisnaltrexona; aducto de aldol de naltrexona y 10-hidroxi-naltrexona; aducto de aldol de naltrexona y 10-cetonaltrexona; naltrexona-N-óxido; 10-hidroxi-naltrexona-N-óxido; 10-cetonaltrexona-N-óxido; semiquinonas de naltrexona; peróxidos de radicales libres de naltrexona; aducto de aldol de naltrexona; aductos de aldol de naltrexona acoplados en la posición 7,6; aductos de aldol de naltrexona acoplados en la posición 6,5; aducto enlazado por éter de naltrexona; aducto enlazado por éter de naltrexona y 10-hidroxi-naltrexona; aducto enlazado por éter de naltrexona y 10-cetonaltrexona; naltrexona deshidrogenada; hidroxí-naltrexona; ceto-naltrexona; sales de los mismos y mezclas de los mismos;
- 10 3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el estabilizante se selecciona del grupo que consiste en ácidos orgánicos, ácidos carboxílicos, sales ácidas de aminoácidos, metabisulfito de sodio, ácido ascórbico y sus derivados, ácido málico, ácido isoascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, sulfito de sodio, bisulfito de sodio, tocoferol, derivados de tocoferol solubles en agua y grasas, sulfitos, bisulfitos e hidrogenosulfitos, hidroxianisol butilado (BHA), 2,6-di-t-butil-alfa-dimetilamino-p-cresol, t-butilhidroquinona, di-t-amilhidroquinona, di-t-butilhidroquinona, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol, pirocatecol, pirogalol, galato de propilo, y ácido nordihidroguaiarético, ácidos fosfóricos, ácidos sórbicos y benzoicos, ésteres, derivados y compuestos isoméricos, palmitato de ascorbilo, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos.
- 15 4. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, en donde dicho estabilizante es ácido ascórbico.
- 20 5. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende una combinación de hidrocloreto de naltrexona en una cantidad de 20 mg o menos, un estabilizante y un agente quelante, en donde la combinación está dispuesta alrededor de una perla inerte farmacéuticamente aceptable.
- 25 6. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde
la composición está estabilizada de tal modo que dicha composición mantiene al menos aproximadamente 90% de dicho hidrocloreto de naltrexona en forma no degradada después de un almacenamiento durante 1 mes a $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ y $75\pm 5\%$ de humedad relativa.
- 30 7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en donde dicha composición mantiene al menos aproximadamente 95%, preferiblemente al menos aproximadamente 99% del hidrocloreto de naltrexona en forma no degradada después de un almacenamiento durante 1 mes a $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ y $75\pm 5\%$ de humedad relativa, y/o
- 35 en donde dicha composición mantiene al menos aproximadamente 90% del hidrocloreto de naltrexona en forma no degradada después de un almacenamiento durante 3 meses, preferiblemente durante 6 meses a $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ y $75\pm 5\%$ de humedad relativa.