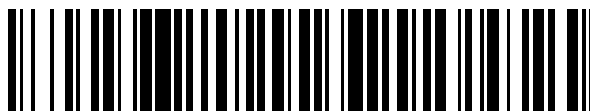


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 622 576**

51 Int. Cl.:

A61K 9/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.06.2007** E 12153443 (2)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.02.2017** EP 2484346

54 Título: **Composiciones farmacéuticas**

30 Prioridad:

19.06.2006 US 814949 P

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

06.07.2017

73 Titular/es:

**ALPHARMA PHARMACEUTICALS LLC (100.0%)
400 Crossing Boulevard
Bridgewater, New Jersey 08807, US**

72 Inventor/es:

**MATTHEWS, FRANK;
BOEHM, GARTH;
TANG, LIJUAN y
LIANG, ALFRED**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 622 576 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas

Solicitudes relacionadas

5 La presente solicitud reivindica la prioridad con respecto al documento de EE.UU. con n.º de serie 60/814.949, presentado el 19 de junio de 2006.

Campo de la invención

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

10 **Antecedentes de la invención**

15 Los opioides, también denominados agonistas de los opioides, son una clase de fármacos que muestran propiedades similares a las del opio o la morfina. Los opioides se emplean principalmente como analgésicos moderados a potentes, pero también presentan muchos otros efectos farmacológicos que incluyen somnolencia, depresión respiratoria, cambios de humor y confusión mental, sin una pérdida resultante del conocimiento. Debido a estos otros efectos farmacológicos, los opioides se han vuelto objeto de dependencias y consumo excesivo. Por lo tanto, una cuestión importante asociada al uso de los opioides es apartar estos fármacos del uso ilícito, por ejemplo, de un adicto.

20 La dependencia física se puede desarrollar tras las administraciones repetidas o el uso prolongado de los opioides. La dependencia física se manifiesta gradualmente tras detener el uso de los opioides o se manifiesta repentinamente (por ejemplo, en unos cuantos minutos) tras la administración de un antagonista de narcótico (lo que se denomina "abstinencia precipitada"). Dependiendo del fármaco respecto al que se ha establecido una dependencia y de la duración del uso y la dosis, los síntomas de abstinencia varían en número y tipo, duración y gravedad. Los síntomas más comunes del síndrome de abstinencia se incluyen anorexia, pérdida de peso, dilatación de las pupilas, escalofríos alternados con sudoración excesiva, calambres abdominales, náusea, vómitos, espasmos musculares, hiperirritabilidad, lagrimeo, rinorrea, piel de gallina y aumento de la frecuencia cardíaca. Los síndromes de abstinencia naturales normalmente se inician de 24 a 48 horas después de la última dosis, alcanzan la máxima intensidad aproximadamente al tercer día y pueden no empezar a reducirse hasta la tercera semana. Los síndromes de abstinencia precipitada producidos por la administración de un antagonista de opioides varían en su intensidad y duración dependiendo de la dosis y del antagonista específico, pero, en general, su duración varía de unos cuantos minutos a varias horas.

25 La dependencia psicológica o la adicción a los opioides se caracteriza por un comportamiento de búsqueda de drogas dirigido a conseguir euforia y escapar de, por ejemplo, presiones psicosocioeconómicas. Un adicto seguirá administrándose opioides con fines no médicos y a pesar de su autodestrucción.

35 Aunque los opioides tales como la morfina, la hidromorfona, la hidrocodona y la oxycodona son eficaces en el tratamiento del dolor, se ha producido un aumento de su consumo excesivo por individuos psicológicamente dependientes de los opioides o que los usan de manera no adecuada con fines no terapéuticos. La experiencia previa con otros opioides ha demostrado una reducción del potencial de consumo excesivo cuando los opioides se administran en combinación con un antagonista de narcótico, especialmente en pacientes que son ex-adictos (Weinhold y col., "Drug and Alcohol Dependence" 30:263-274 (1992); y Mendelson y col., *Clin. Pharm. Ther.* 60:105-114, (1996)). Sin embargo, estas combinaciones no contienen el antagonista de opioides que se encuentra en una forma secuestrada. En cambio, el antagonista de opioides se libera en el sistema gastrointestinal al administrarse oralmente, resultando disponible para su absorción, basándose en la fisiología del huésped para metabolizar diferencialmente el agonista y el antagonista, y anular los efectos agonistas.

45 Los intentos anteriores para controlar el potencial de consumo excesivo asociado con los analgésicos opioides incluyen, por ejemplo, la combinación de pentazocina y naloxona en comprimidos, comercializada en Estados Unidos como Talwin@Nx de Sanofi-Winthrop, Canterbury, Australia. Talwin@Nx contiene una cantidad de clorhidrato de pentazocina equivalente a 50 mg de base y de clorhidrato de naloxona equivalente a 0,5 mg de base. Talwin@Nx está indicado en el alivio del dolor moderado a grave. La cantidad de naloxona presente en esta combinación tiene una actividad baja cuando se ingiere por vía oral, e interfiere mínimamente con la acción farmacológica de la pentazocina. Sin embargo, dicha cantidad de naloxona administrada por vía parenteral tiene una profunda acción antagonista hacia los analgésicos narcóticos. De esta manera, la inclusión de naloxona pretende reducir una forma de uso indebido de la pentazocina oral, que se produce cuando la forma de dosificación se disuelve y se inyecta. Por lo tanto, esta dosis tiene un menor potencial de uso indebido por vía parenteral que las formulaciones orales de pentazocina anteriores. No obstante, todavía es objeto de uso indebido y consumo excesivo por parte de pacientes por vía oral, por ejemplo, cuando el paciente toma múltiples dosis a la vez. En Alemania, se dispone de una terapia de combinación fija que comprende tilidina (50 mg) y naloxona (4 mg) para el tratamiento del dolor grave desde 1978 (Valoron@N, Goedecke). La justificación de la combinación de estos fármacos es el alivio eficaz del dolor y la

prevención de la adicción de la tilidina mediante antagonismos inducidos por la naloxona en los receptores de la tilidina. En Nueva Zelanda, en 1991, se introdujo una combinación fija de buprenorfina y naloxona (Terngesic®Nx, Reckitt & Colman) para el tratamiento del dolor.

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

10 Los beneficios de la forma de dosificación resistente al consumo excesivo son especialmente importantes en relación con las formas de dosificación oral de los agonistas de los opioides potentes (por ejemplo, la morfina, la hidromorfona, la oxiconona y la hidrocodona), que proporcionan analgésicos valiosos, pero propensos a ser objeto de un consumo excesivo. Esto es particularmente cierto para los productos agonistas de los opioides de liberación sostenida, que tienen una alta dosis de un agonista de los opioides deseable destinado a ser liberado durante un período de tiempo en cada unidad de dosificación. Los toxicómanos toman dicho producto de liberación sostenida y triturar, muelen, extraen o dañan de otro modo el producto de manera que todo el contenido de la forma de dosificación se encuentre disponible para la absorción inmediata.

15 Dichas formas de dosificación de liberación sostenida, resistentes al consumo excesivo, se han descrito en la técnica (véase, por ejemplo, las solicitudes de EE.UU. n.º 2003/0124185 y 2003/0044458). Sin embargo, se cree que se liberan a lo largo del tiempo (habitualmente un período inferior a 24 horas) cantidades sustanciales del antagonista de opioides u otro antagonista presente en las formas secuestradas, debido a la presión osmótica que se acumula en el núcleo de la forma secuestrada, a medida que penetra agua a través de la forma secuestrada hasta el núcleo. La elevada presión osmótica en el interior del núcleo de la forma secuestrada hace que el antagonista de opioides o antagonista se expulse de la forma secuestrada, provocando de esta manera que el antagonista de opioides o antagonista se libere de la forma secuestrada.

20 A la luz de las desventajas anteriores de las formas secuestradas de la técnica anterior, existe una necesidad en la técnica de una forma secuestrada de un antagonista de opioides u otro antagonista que no se libere esencialmente de la forma secuestrada debido a la presión osmótica. La invención proporciona dicha forma secuestrante de un antagonista de opioides o antagonista. Este y otros objetos y ventajas de la invención, así como características adicionales de la invención, resultarán evidentes a partir de la descripción de la invención proporcionada en el presente documento.

Breve resumen de la invención

35 En el presente documento, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un antagonista, un agonista, un revestimiento de sellado y un polímero secuestrante, en la que el antagonista, el agonista, el revestimiento de sellado y al menos un polímero secuestrante son todos componentes de una sola unidad, y, en la que el revestimiento de sellado forma una capa que separa físicamente el antagonista del agonista. En una realización, se proporciona una composición farmacéutica de múltiples capas que comprende un agonista y un antagonista del mismo, en la que el agonista y el antagonista no están en contacto entre sí en la forma intacta de la composición, en la que el agonista se libera esencialmente y el antagonista queda esencialmente secuestrado tras la administración a un ser humano. También se proporcionan procedimientos de fabricación de dicha composición farmacéutica. En otra realización, se proporciona un procedimiento de medición de la cantidad de antagonista o derivado del mismo en una muestra biológica, siendo liberado el antagonista o derivado de una composición farmacéutica *in vivo*, comprendiendo el procedimiento el procedimiento de palas USP a 37 °C, 100 rpm, pero comprendiendo además la incubación en un tampón que contiene un tensioactivo.

Breve descripción de las figuras

Figura 1. Liberación de naltrexona (NT) a partir de microgránulos revestidos con Eudragit® RS sin SLS.

Figura 2. Efecto de los niveles de SLS en el revestimiento de Eudragit® RS sobre la liberación de naltrexona (NT).

50 **Figura 3.** Efecto de los niveles de SLS en el revestimiento de Eudragit® RS sobre la liberación de naltrexona (NT).

Figura 4. Efecto de los niveles de talco en el revestimiento de Eudragit® RS sobre la liberación de naltrexona (NT).

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

55 **Figura 6.** Perfil de disolución de la naltrexona frente al nivel de talco con una neutralización de Eudragit® al 41 %.

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

Figura 8. Niveles de 6-beta-naltrexol en plasma para la solución de naltrexona (NTX).

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

Figura 10. Niveles de 6-beta-naltrexol en plasma para PI-1460 y PI-1461.

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

Figura 12. Niveles de 6-beta-naltrexol en plasma para PI-1462 y PI-1463.

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

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

Figura 15. Niveles de 6-beta-naltrexol en plasma para PI-1465 y PI-1466.

Figura 16. Niveles de naltrexona en plasma para PI-1465 y PI-1466 (en ayunas y tras comer).

Figura 17. Niveles de 6-beta-naltrexol en plasma para PI-1465 y PI-1466 (en ayunas y tras comer).

Figura 18. Niveles de naltrexona en plasma para PI-1495 y PI-1496 (en ayunas y tras comer).

Figura 19. Niveles de 6-beta-naltrexol en plasma para PI-1495 y PI-1496 (en ayunas y tras comer).

Figura 20. Niveles de naltrexona en plasma para PI-1510 (en ayunas y tras comer).

Figura 21. Niveles de 6-beta-naltrexol en plasma para PI-1510 (en ayunas y tras comer).

Figuras 22A y B. Procedimiento ilustrativo de preparación de una composición farmacéutica de múltiples capas de naltrexona-morfina.

Descripción detallada de la invención

En el presente documento, se proporcionan composiciones y procedimientos de administración de múltiples agentes activos a un mamífero de una forma y un modo que minimice los efectos de cualquier agente activo con el otro *in vivo*. En ciertas realizaciones, se formulan al menos dos agentes activos como parte de una composición farmacéutica. Un primer agente activo puede proporcionar un efecto terapéutico *in vivo*. El segundo agente activo puede ser un antagonista del primer agente activo y puede ser útil en la prevención del uso indebido de la composición. Por ejemplo, cuando el primer agente activo es un narcótico, el segundo agente activo puede ser un antagonista del narcótico. La composición sigue intacta durante el uso normal por parte de los pacientes, y el antagonista no se libera. Sin embargo, tras la manipulación de la composición, el antagonista puede liberarse, evitando de esta manera que el narcótico tenga su efecto pretendido. En ciertas realizaciones, ambos agentes activos se encuentran contenidos en una sola unidad, tal como una perla, en forma de capas. Los agentes activos pueden formularse con una barrera esencialmente impermeable en forma de, por ejemplo, una composición de liberación controlada, de manera que se minimice la liberación del antagonista de la composición. En ciertas realizaciones, el antagonista se libera en ensayos *in vitro*, pero no se libera esencialmente *in vivo*. La liberación *in vitro* e *in vivo* del agente activo de la composición se puede medir mediante cualquiera de varias técnicas bien conocidas. Por ejemplo, se puede determinar la liberación *in vivo* mediante la medición de los niveles en plasma del agente activo o de metabolitos del mismo (es decir, AUC, C_{máx}).

En una realización, la invención proporciona una subunidad secuestrante que comprende un antagonista de opioides y un agente de bloqueo, en la que el agente de bloqueo evita esencialmente la liberación del antagonista de opioides de la subunidad secuestrante en el tracto gastrointestinal durante un período de tiempo que es superior a 24 horas. Esta subunidad secuestrante se incorpora en una sola unidad farmacéutica que también incluye un agonista de opioides. Así pues, la unidad farmacéutica incluye una parte de núcleo sobre la que se aplica el antagonista de opioides. A continuación, se aplica opcionalmente un revestimiento de sellado sobre el antagonista. Luego, sobre el revestimiento de sellado, se aplica una composición que comprende el agente farmacéuticamente activo. Seguidamente, se puede aplicar una capa adicional que contenga el mismo agente de bloqueo o uno diferente, de modo que se libere el agonista de los opioides en el tracto digestivo a lo largo del tiempo (es decir, una liberación controlada). Por lo tanto, el antagonista de opioides y el agonista de opioides se encuentran contenidos ambos dentro de una sola unidad farmacéutica, que normalmente se encuentra en forma de una perla.

La expresión "subunidad secuestrante", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier medio para contener un antagonista y evitar, o evitar esencialmente, la liberación del mismo en el tracto gastrointestinal cuando está intacto, es decir, cuando no se manipule. La expresión "agente de bloqueo", como se usa en el presente documento, se refiere a los medios por los que la subunidad secuestrante puede evitar esencialmente la liberación del antagonista. El agente de bloqueo puede ser un polímero secuestrante, por ejemplo, como el descrito con mayor detalle más adelante.

Las expresiones "evita esencialmente", "evita" o cualquier término o expresión derivado de las mismas, como se usan en el presente documento, se refieren a que el antagonista no se libera esencialmente de la subunidad secuestrante en el tracto gastrointestinal. La expresión "no se libera esencialmente" se refiere a que el antagonista se puede liberar en una pequeña cantidad, pero la cantidad liberada no afecta, o no afecta significativamente, a la eficacia analgésica cuando la forma de dosificación se administra por vía oral a un huésped, por ejemplo, un mamífero (por ejemplo, un ser humano), según lo previsto. Las expresiones "evita esencialmente", "evita" o cualquier término o expresión derivada de las mismas, como se usan en el presente documento, no implican necesariamente una prevención completa o del 100 %. En cambio, existen grados variables de prevención que el experto habitual en la materia reconocerá como potencialmente beneficiosos. En este sentido, el agente de bloqueo evita esencialmente o evita la liberación del antagonista en la medida en que evita la liberación de al menos aproximadamente el 80 % del antagonista de la subunidad secuestrante en el tracto gastrointestinal durante un período de tiempo superior a 24 horas. Preferentemente, el agente de bloqueo evita la liberación de al menos aproximadamente el 90 % del antagonista de la subunidad secuestrante en el tracto gastrointestinal durante un período de tiempo superior a 24 horas. Más preferentemente, el agente de bloqueo evita la liberación de al menos aproximadamente el 95 % del

antagonista a partir de la subunidad secuestrante. Lo más preferentemente, el agente de bloqueo evita la liberación de al menos aproximadamente el 99 % del antagonista de la subunidad secuestrante en el tracto gastrointestinal durante un período de tiempo superior a 24 horas.

5 Para los fines de la presente invención, la cantidad del antagonista liberada tras la administración oral se puede medir *in vitro* mediante el ensayo de disolución descrito en la Farmacopea estadounidense (USP26), en el capítulo <711 > "Disolución". Por ejemplo, mediante el uso de 900 ml de HCl 0,1 N, el aparato 2 (palas), 75 rpm, a 37 °C, para medir la liberación en diversos momentos desde la unidad de dosificación. Hay otros procedimientos para medir la liberación de un antagonista desde una subunidad secuestrante durante un período de tiempo dado que se conocen en la técnica (véase, por ejemplo, USP26).

10 Sin quedar vinculados a teoría alguna, se cree que la subunidad secuestrante de la invención supera las limitaciones de las formas secuestradas de un antagonista conocido de la técnica en tanto en cuanto la subunidad secuestrante de la invención reduce la liberación controlada osmóticamente del antagonista desde la subunidad secuestrante. Además, se cree que la subunidad secuestrante de la presente invención reduce la liberación del antagonista durante un período de tiempo más prolongado (por ejemplo, superior a 24 horas) en comparación con las formas secuestradas de antagonistas conocidas en la técnica. El hecho de que la subunidad secuestrada de la invención proporcione un bloqueo más prolongado de la liberación del antagonista resulta particularmente relevante, pues podría precipitarse la abstinencia tras el tiempo durante el que se libere y actúe el agente terapéutico. Es bien conocido que el tiempo de tránsito por el tracto gastrointestinal varía mucho de un individuo a otro de la población. Por lo tanto, el residuo de la forma de dosificación puede quedar retenido en el tracto durante más de 24 horas, y en algunos casos, durante más de 48 horas. También es bien conocido que los analgésicos opioides provocan una reducción de la motilidad intestinal, prolongando además el tiempo de tránsito por el tracto gastrointestinal. Actualmente, se han aprobado algunas formas de liberación sostenidas que presentan un efecto durante un período de tiempo de 24 horas por parte de la Food and Drug Administration. En este sentido, la subunidad secuestrante de la presente invención proporciona un bloqueo de la liberación del antagonista durante un período de tiempo que es superior a 24 horas en el caso de que no se haya manipulado la subunidad secuestrante.

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

El término "subunidad" pretende incluir una composición, mezcla, partícula, etc., que pueda proporcionar una forma de dosificación (por ejemplo, una forma de dosificación oral) en combinación con otra subunidad. La subunidad puede presentar la forma de una perla, microgránulo, gránulo, esferoide o similar, y puede combinarse con subunidades adicionales iguales o diferentes, en forma de cápsula, comprimido o similar, proporcionando una forma de dosificación, por ejemplo, una forma de dosificación oral. La subunidad también puede formar parte de una sola unidad de mayor tamaño, formándose parte de dicha unidad, tal como una capa. Por ejemplo, la subunidad puede ser un núcleo revestido con un antagonista y un revestimiento de sellado; seguidamente, dicha subunidad se puede revestir con composiciones adicionales, incluyendo un agente farmacéuticamente activo, tal como un agonista de opioides.

La expresión "antagonista de un agente terapéutico" pretende significar cualquier fármaco o molécula, natural o sintético, que se una a la misma molécula diana (por ejemplo, a un receptor) del agente terapéutico, pero que no produzca una respuesta terapéutica, intracelular o *in vivo*. En este sentido, el antagonista de un agente terapéutico se une al receptor del agente terapéutico, evitando de este modo que el agente terapéutico actúe sobre el receptor. En el caso de los opioides, un antagonista podría evitar que el huésped experimentara "el subidón".

El antagonista puede ser cualquier agente que anule el efecto del agente terapéutico, o produzca un estímulo o efecto desagradable o doloroso que disuada o provoque la evitación de la manipulación de la subunidad secuestrante o de las composiciones que las comprenden. Es deseable que el antagonista no perjudique al huésped al ser administrado o consumido, pero que presente propiedades que disuadan de su administración o consumo, por ejemplo, al masticarlo y tragarlo, o al triturarlo y aspirarlo, por ejemplo. El antagonista puede presentar un sabor u olor fuerte o desagradable, proporcionar una sensación de quemazón u hormigueo, provocar una respuesta de lagrimeo, náuseas, vómitos o cualquier otra sensación desagradable o repugnante, o la coloración de los tejidos, por ejemplo. Preferentemente, el antagonista se selecciona del grupo que consiste en un antagonista de un agente terapéutico, un agente amargante, un colorante, un agente gelificante y un irritante. Los antagonistas ilustrativos incluyen capsaicina, colorante, agentes amargantes y eméticos. El antagonista puede comprender un solo tipo de antagonista (por ejemplo, una capsaicina), múltiples formas de un solo tipo de antagonista (por ejemplo, una capsaicina y un análogo de la misma) o una combinación de diferentes tipos de antagonista (por ejemplo, uno o más agentes amargantes y uno o más agentes gelificantes). Se desea que la cantidad de antagonista de la subunidad secuestrante de la invención no sea tóxica para el huésped.

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

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

En otra realización preferida, el antagonista de opioides comprende naltrexona. En el tratamiento de pacientes previamente adictos a los opioides, se ha usando la naltrexona a dosis orales elevadas (superiores a 100 mg) para evitar los efectos de euforia de los agonistas de opioides. Se ha informado de que la naltrexona ejerce una fuerte acción de bloqueo preferida de los sitios mu frente a los sitios delta. La naltrexona se conoce como un congénere sintético de la oximorfona, sin propiedades agonistas de los opioides, y difiere en la estructura de la oximorfona en el reemplazo del grupo metilo situado en el átomo de nitrógeno de la oximorfona por un grupo ciclopropilmetilo. La sal clorhidrato de la naltrexona es hidrosoluble hasta una concentración de aproximadamente 100 mg/cm³. Las propiedades farmacológicas y farmacocinéticas de la naltrexona se han evaluado en múltiples estudios animales y clínicos. Véase, por ejemplo, Gonzalez y *col.*, *Drugs* 35:192-213, (1988). Tras la administración oral, la naltrexona se absorbe rápidamente (en 1 hora), y tiene una biodisponibilidad oral que varía del 5 % al 40 %. El grado de unión a proteínas de la naltrexona es de aproximadamente el 21 %, y el volumen de distribución tras la administración de una sola dosis es de 16,1 l/kg.

La naltrexona se encuentra disponible en el mercado en forma de comprimido (Revia®, DuPont (Wilmington, Del.)) para el tratamiento de la dependencia del alcohol y para el bloqueo de los opioides administrados exógenamente. Véase, por ejemplo, Revia (comprimidos de clorhidrato de naltrexona), "Physician's Desk Reference", 51ª edición, Montvale, N. J., y "Medical Economics" 51:957-959, (1997). Una dosis de 50 mg de Revia® bloquea los efectos farmacológicos de 25 mg de heroína administrados I.V. durante un máximo de 24 horas. Se sabe que, administrada junto con la morfina, la heroína u otros opioides de manera crónica, la naltrexona bloquea el desarrollo de dependencia física a los opioides. Se cree que el procedimiento mediante el que la naltrexona bloquea los efectos de la heroína es a través de la unión competitiva a los receptores de opioides. La naltrexona se ha usado para tratar la adicción a narcóticos mediante el bloqueo completo de los efectos de los opioides. Se ha descubierto que el uso con más éxito de la naltrexona para una adicción a narcóticos es con los adictos a narcóticos que tienen un buen pronóstico, como parte de un programa integral ocupacional o de rehabilitación que incluya el control del comportamiento u otros procedimientos de mejora de la observancia del tratamiento. Para el tratamiento de la dependencia de los narcóticos con naltrexona, se desea que el paciente se encuentre libre de opioides durante al menos 7 a 10 días. La dosis inicial de naltrexona para dichos fines, normalmente, ha sido de aproximadamente 25 mg, y si no se producen signos de abstinencia, la dosis puede aumentarse hasta 50 mg al día. Se considera que una dosis diaria de 50 mg produce un bloqueo clínico adecuado de las acciones de los opioides administrados por vía parenteral. La naltrexona se ha usado para el tratamiento del alcoholismo como complemento a procedimientos sociales y psicoterapéuticos. Otros antagonistas de los opioides preferidos incluyen, por ejemplo, la ciclazocina y la naltrexona, que presentan sustituciones de ciclopropilmetilo en el nitrógeno, y conservan gran parte de su eficacia por vía oral y presentan un efecto más prolongado, con duraciones próximas a las 24 horas tras la administración oral.

El antagonista también puede ser un agente amargante. La expresión "agente amargante", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier agente que proporcione un sabor desagradable al huésped tras la inhalación y/o deglución de una forma de dosificación manipulada que comprenda la subunidad secuestrante. Con la inclusión de un agente amargante, la ingesta de la forma de dosificación manipulada produce un sabor amargo tras la inhalación o la administración oral que, en ciertas realizaciones, estropea o reduce el placer del subidón obtenido de la forma de dosificación manipulada y, preferentemente, evita el consumo excesivo de la forma de dosificación.

Se pueden emplear diversos agentes amargantes, entre ellos, por ejemplo, y sin limitación, aceites saborizantes naturales, artificiales y sintéticos, y los compuestos aromáticos y/o aceites saborizantes, oleorresinas y extractos derivados de plantas, hojas, flores, frutos y similares, y combinaciones de los mismos. Los ejemplos representativos no limitantes de aceites saborizantes incluyen aceite de menta verde, aceite de hierbabuena, aceite de eucalipto, el aceite de nuez moscada, pimienta, macis, aceite de almendras amargas, mentol y similares. También son agentes amargantes útiles los sabores de frutas artificiales, naturales y sintéticos, tales como los aceites de cítricos, incluyendo el limón, la naranja, la lima y el pomelo, las esencias frutales, y similares. Otros agentes amargantes adicionales incluyen los derivados de sacarosa (por ejemplo, octaacetato de sacarosa), derivados de clorosacarosa, sulfato de quinina, y similares. Un agente amargante preferido para su uso en la invención es el benzoato de denatonio NF-anhidro, que se comercializa con el nombre Bitrex™ (MacFarlan Smith Limited, Edinburgh, RU). Se puede añadir un agente amargante a la formulación en una cantidad inferior al aproximadamente 50 % en peso, preferentemente inferior al aproximadamente 10 % en peso, más preferentemente inferior al aproximadamente 5 % en peso de la forma de dosificación, y lo más preferentemente, en una cantidad que varía del 0,1 al 1,0 por ciento en peso de la forma de dosificación, dependiendo del agente o de los agentes amargantes que se usen en particular.

Como alternativa, el antagonista puede ser un colorante. El término "colorante", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier agente que provoque la decoloración del tejido con el que entre en contacto. En este sentido, en el caso de la manipulación de la subunidad secuestrante y la aspiración de su contenido, el colorante decolorará los tejidos nasales y sus tejidos circundantes. Los colorantes preferidos son aquellos que se pueden unir estrechamente a las proteínas del tejido subcutáneo y que son bien conocidos en la técnica. Los colorantes útiles en aplicaciones que comprenden desde, por ejemplo, los colorantes alimentarios a los tatuajes, son colorantes ilustrativos que resultan adecuados para la invención. Los colorantes alimentarios incluyen, pero sin limitación, Verde FD&C n.º 3 y Azul FD&C n.º 1, así como cualquier otro color FD&C o D&C. Dichos colorantes alimentarios son comercializados por compañías tales como Voigt Global Distribution (Kansas City, Mo.).

Como alternativa, el antagonista puede ser un irritante. El término "irritante", como se usa en el presente documento, incluye un compuesto usado para proporcionar una sensación irritante, por ejemplo, de quemazón o molestia, al consumidor de manera excesiva de una forma de dosificación manipulada de la invención. El uso de un irritante disuadirá al consumidor de manipular la forma de dosificación y posteriormente de inhalar, inyectar o deglutir la forma de dosificación manipulada. Preferentemente, el irritante se libera al manipular la forma de dosificación, y produce un efecto de quemazón o irritante en el consumidor tras la inhalación, inyección y/o deglución de la forma de dosificación manipulada. Se pueden emplear diversos irritantes, incluyendo, por ejemplo, y sin limitación, la capsaicina, un análogo de la capsaicina con propiedades de tipo similar a las de la capsaicina, y similares. Algunos análogos o derivados de la capsaicina incluyen, por ejemplo, y sin limitación, resiniferatoxina, tinitoxina, heptanoilisobutilamida, heptanoil-guaiacilamida, otras isobutilamidas o guaiacilamidas, dihidrocapsaicina, octiléster de homovanillilo, nonanol-vanillilamida u otros compuestos de la clase conocida como vanilloides. La resiniferatoxina se describe, por ejemplo, EN la patente de EE.UU. n.º 5.290.816. La patente de EE.UU. n.º 4.812.446 describe análogos de capsaicina y procedimientos para su preparación. Además, la patente de EE.UU. n.º 4.424.205 cita a Newman, "Natural and Synthetic Pepper-Flavored Substances", publicado en 1954, cuando cita la actividad de los análogos de tipo capsaicina. Ton y col., *British Journal of Pharmacology* 10:175-182, (1955), expone las acciones farmacológicas de la capsaicina y de sus análogos. Con la inclusión de un irritante (por ejemplo, de capsaicina) en la forma de dosificación, el irritante produce una sensación de quemazón o molestia en el consumidor que le disuade de la inhalación, inyección o administración oral de la forma de dosificación manipulada, y preferentemente evita el consumo excesivo de la forma de dosificación. Entre las composiciones de capsaicina adecuadas, se incluyen la capsaicina (*trans*-8-metil-*N*-vanilil-6-noneamida) o los análogos de la misma a una concentración de entre aproximadamente el 0,00125 % y 50 % en peso, preferentemente, de entre aproximadamente el 1 % y aproximadamente el 7,5 % en peso, y más preferentemente, de entre aproximadamente el 1 % y aproximadamente el 5 % en peso.

El antagonista también puede ser un agente gelificante. La expresión "agente gelificante", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier agente que proporcione una cualidad similar a un gel a la forma de dosificación manipulada, que ralentice la absorción del agente terapéutico que se ha formulado con la subunidad secuestrante, de modo que sea menos probable que el huésped obtenga un rápido "subidón". En ciertas realizaciones preferidas, cuando se manipula la forma de dosificación y se expone a una pequeña cantidad (por ejemplo, inferior a aproximadamente 10 ml) de un líquido acuoso (por ejemplo, agua), la forma de dosificación resultará inadecuada para la inyección y/o inhalación. Tras la adición del líquido acuoso, la forma de dosificación manipulada, preferentemente, se vuelve espesa y viscosa, haciendo que resulte inadecuada para la inyección. La expresión "inadecuada para la inyección" se define para los fines de la invención como que sería esencialmente difícil inyectar la forma de dosificación (por ejemplo, por el dolor tras la administración o la dificultad para presionar la forma de dosificación por una jeringa) debido a la viscosidad conferida a la forma de dosificación, reduciendo de esta

manera el potencial de consumo excesivo del agente terapéutico en la forma de dosificación. En ciertas realizaciones, el agente gelificante se encuentra presente en la forma de dosificación en una cantidad suficiente para que los intentos de evaporación (mediante la aplicación de calor) de una mezcla acuosa de la forma de dosificación para producir una concentración más alta del agente terapéutico produzcan una sustancia altamente viscosa que resulte inadecuada para la inyección. Al inhalar nasalmente la forma de dosificación manipulada, el agente gelificante puede adquirir una textura de gel tras administrarlo por los conductos nasales, debido a la humedad de las membranas mucosas. Esto también hace que dichas formulaciones resulten difíciles de administrar por vía nasal, ya que el gel se pegará al conducto nasal y reducirá al mínimo la absorción de la sustancia que se va a consumir de manera excesiva. Se pueden emplear diversos agentes gelificantes, incluyendo, por ejemplo, pero sin limitación, azúcares o alcoholes derivados de azúcares tales como manitol, sorbitol y similares, almidón y derivados del almidón, derivados de la celulosa tales como celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, atapulgitas, bentonitas, dextrinas, alginatos, carragenano, goma tragacanto, goma arábica, goma guar, goma xantano, pectina, gelatina, caolín, lecitina, aluminosilicato de magnesio, carbómeros y carboholes, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, óxido de polietileno, alcohol polivinílico, dióxido de silicio, tensioactivos, sistemas mixtos de tensioactivo/agente humectante, emulsionantes, otros materiales poliméricos, y las mezclas de los mismos, etc. En ciertas realizaciones preferidas, el agente gelificante es goma xantano. En otras realizaciones preferidas, el agente gelificante de la invención es pectina. La pectina o las sustancias pécticas útiles para la presente invención incluyen no solo los pectatos purificados o aislados, sino también fuentes de pectina natural en bruto, tales como restos de manzanas, cítricos o remolacha azucarera, que han sido sometidos, en caso necesario, a esterificación o desesterificación, por ejemplo, mediante álcalis o enzimas. Preferentemente, las pectinas usadas en la presente invención se obtienen de frutos cítricos tales como lima, limón, pomelo y naranja. Con la inclusión de un agente gelificante en la forma de dosificación, el agente gelificante preferentemente proporciona una cualidad de tipo gel a la forma de dosificación tras la manipulación, que estropea o dificulta el placer de obtención se una sensación de subidón rápida debido a la consistencia de tipo gel de la forma de dosificación manipulada en contacto con la membrana mucosa, y en ciertas realizaciones, evita el consumo excesivo de la forma de dosificación al reducir al mínimo la absorción, por ejemplo, en los conductos nasales. Se puede añadir un agente gelificante a la formulación en una proporción del agente gelificante con respecto al agonista de opioides de aproximadamente 1:40 a aproximadamente 40:1 en peso, preferentemente, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 30:1 en peso, y más preferentemente, de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 10:1 en peso del agonista de opioides. En otras ciertas realizaciones, la forma de dosificación forma un gel viscoso que tiene una viscosidad de al menos aproximadamente 0,01 Pa·s tras la manipulación de la forma de dosificación por disolución en un líquido acuoso (de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 ml, y preferentemente, de 1 a aproximadamente 5 ml). Más preferentemente, la mezcla resultante tendrá una viscosidad de al menos aproximadamente 0,06 Pa·s.

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

El agente de bloqueo de la subunidad secuestrante de la presente invención puede ser un sistema que comprenda un primer material impermeable al antagonista y un núcleo. La expresión "material impermeable al antagonista" pretende significar cualquier material que sea esencialmente impermeable al antagonista, de modo que el antagonista no se libere esencialmente de la subunidad secuestrante. La expresión "esencialmente impermeable", como se usa en el presente documento, no implica necesariamente una impermeabilidad completa o del 100 %. En cambio, existen grados variables de impermeabilidad que el experto habitual en la materia reconocerá como potencialmente beneficiosos. En este sentido, el material impermeable a los antagonistas evita esencialmente o evita la liberación del antagonista en la medida que se impida la liberación de al menos aproximadamente el 80 % del antagonista desde la subunidad secuestrante en el tracto gastrointestinal durante un período de tiempo superior a 24 horas. Preferentemente, el material impermeable al antagonista evita la liberación de al menos aproximadamente el 90 % del antagonista desde la subunidad secuestrante en el tracto gastrointestinal durante un período de tiempo que es superior a 24 horas. Más preferentemente, el material impermeable al antagonista evita la liberación de al menos aproximadamente el 95 % del antagonista desde la subunidad secuestrante. Más preferentemente, el material impermeable al antagonista evita la liberación de al menos aproximadamente el 99 % del antagonista a partir de la subunidad secuestrante en el tracto gastrointestinal durante un período de tiempo que es superior a 24 horas. El material impermeable al antagonista evita, o evita esencialmente, la liberación del antagonista en el tracto gastrointestinal durante un período de tiempo que es superior a 24 horas, y deseablemente, durante al menos aproximadamente 48 horas. Más deseablemente, el material impermeable al antagonista evita, o evita esencialmente, la liberación del agente aversivo desde la subunidad secuestrante durante un período de tiempo de al menos aproximadamente 72 horas.

Preferentemente, el primer material impermeable al antagonista comprende un material hidrófobo, de manera que el antagonista no se libera o no se libera esencialmente durante su tránsito por el tracto gastrointestinal al administrarlo

por vía oral tal como se pretende, no habiéndose manipulado. Los materiales hidrófobos adecuados para el uso en la invención se describen en el presente documento y se indican más adelante. Preferentemente, el material hidrófobo es un material hidrófobo farmacéuticamente aceptable.

También se prefiere que el primer material impermeable al antagonista comprenda un polímero insoluble en el tracto gastrointestinal. El experto habitual en la materia apreciará que un polímero que sea insoluble en el tracto gastrointestinal evitará la liberación del antagonista tras la ingestión de la subunidad secuestrante. El polímero puede ser una celulosa o un polímero acrílico. Deseablemente, la celulosa se selecciona del grupo que consiste en etilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa, acetato-propionato de celulosa, acetato-butilato de celulosa, acetato-ftalato de celulosa, triacetato de celulosa y combinaciones de los mismos. La etilcelulosa incluye, por ejemplo, aquella que tiene un contenido de etoxi del aproximadamente el 44 % al aproximadamente 55 %. La etilcelulosa se puede usar en forma de una dispersión acuosa, una solución alcohólica o una solución en otros disolventes adecuados. La celulosa puede tener un grado de sustitución (G.S.) en la unidad anhidroglucosa de más de cero hasta 3, ambos inclusive. La expresión "grado de sustitución" pretende significar número medio de grupos hidroxilo de la unidad anhidroglucosa del polímero de celulosa que se reemplazan por un grupo sustituyente. Los materiales representativos incluyen un polímero seleccionado del grupo que consiste en acilato de celulosa, diacilato de celulosa, triacilato de celulosa, acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, alcanilato de monocelulosa, alcanilato de dicelulosa, alcanilato de tricelulosa, alquenilatos de monocelulosa, alquenilatos de dicelulosa, alquenilatos de tricelulosa, aroilatos de monocelulosa, aroilatos de dicelulosa y aroilatos de tricelulosa.

Las celulosas más específicas incluyen propionato de celulosa, que tiene un G.S. de 1,8 y un contenido de propilos de 39,2 a 45, y un contenido de hidroxilo del 2,8 al 5,4 %; acetato-butilato de celulosa, que tiene un G.S. de 1,8, un contenido de acetilos del 13 % al 15 %, y un contenido de butirilos del 34 % al 39 %; acetato-butilato de celulosa, que tiene un contenido de acetilos del 2 % al 29 %, un contenido de butirilos del 17 % al 53 %, y un contenido de hidroxilo del 0,5 % al 4,7 %; triacilato de celulosa, que tiene un G.S. de 2,9 a 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 G.S. de 2,2 a 2,6, tales como disuccinato de celulosa, dipalmitato de celulosa, dioctanoato de celulosa, dipentanoato de celulosa y coésteres de celulosa, tales como acetato-butilato de celulosa, acetato-octanoato-butilato de celulosa y acetato-propionato de celulosa. Otros polímeros de celulosa adicionales que se pueden usar para preparar la subunidad secuestrante incluyen acetato de dimetilcelulosa de acetaldehído, etilcarbamato de acetato de celulosa, metilcarbamato de acetato de celulosa y acetato de celulosa-acetato de dimetilaminocelulosa.

Preferentemente, el polímero acrílico se selecciona del grupo que consiste en polímeros metacrílicos, copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de alquilamida de ácido metacrílico, poli(metacrilato de metilo), polimetacrilato, copolímero de poli(metacrilato de metilo), poliacrilamida, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(anhídrido de ácido metacrílico), copolímeros de metacrilato de glicidilo y combinaciones de los mismos. Un polímero acrílico útil para la preparación de una subunidad secuestrante de la invención incluye resinas acrílicas que comprenden copolímeros sintetizados a partir de ésteres de ácido acrílico y metacrílico (por ejemplo, el copolímero de éster de alquilo inferior de ácido acrílico y éster de alquilo inferior de ácido metacrílico) que contiene de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 0,03 moles de un grupo tri(alquilo inferior)amonio por mol del monómero acrílico y metacrílico usado. Un ejemplo de una resina acrílica adecuada es el copolímero de metacrilato de amonio NF21, un polímero fabricado por Rohm Pharma GmbH, Darmstadt, Alemania, y comercializado con la marca comercial Eudragit®. Eudragit® es un copolímero de acrilato de etilo (EA) no hidrosoluble, metacrilato de metilo (MM) y cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo (TAM), en el que la proporción molar de TAM con respecto al resto de los componentes (EA y MM) es de 1:40. Las resinas acrílicas, tales como Eudragit®, se pueden usar en forma de una dispersión acuosa o de una solución en disolventes adecuados. Los polímeros acrílicos preferidos incluyen los copolímeros de ésteres de ácido acrílico y metacrílico con un bajo contenido de grupos de amonio cuaternario, tales como Eudragit® RL PO (tipo A) y Eudragit® RS PO (tipo B; como se usa en el presente documento, "Eudragit® RS") (según lo descrito en las monografías: "Ammonio Methacrylate Copolymer Type A", *Ph. Eur.*, "Ammonio Methacrylate Copolymer Type B" *Ph. Eur.*, "Ammonio Methacrylate Copolymer, Type A and B USP/NF, and Aminoalkylmethacrylate Copolymer RS JPE").

En otra realización preferida, el material impermeable al antagonista se selecciona del grupo que consiste en ácido poliláctico, ácido poliglicólico, un copolímero de ácido poliláctico y ácido poliglicólico, y combinaciones de los mismos. En otras ciertas realizaciones, el material hidrófobo incluye un polímero biodegradable que comprende un poli(ácido láctico/glicólico) ("PLGA"), un poliláctido, un poliglicólido, un polianhídrido, un poliortoéster, policaprolactonas, polifosfacenos, polisacáridos, polímeros proteicos, poliésteres, polidioxanona, poligluconato, copolímeros de ácido poliláctico-óxido de polietileno, poli(hidroxibutilato), polifosfoéster o combinaciones de los mismos. Preferentemente, el polímero biodegradable comprende un poli(ácido láctico/glicólico), un copolímero de ácidos láctico y glicólico, que tiene un peso molecular de aproximadamente 2.000 a aproximadamente 500.000 daltons. La proporción del ácido láctico con respecto al ácido glicólico es preferentemente de aproximadamente 100:1 a aproximadamente 25:75, prefiriéndose más una proporción de ácido láctico con respecto a ácido glicólico de aproximadamente 65:35.

Se puede preparar poli(ácido láctico/glicólico) mediante los procedimientos expuestos en la patente de EE.UU. n.º 4.293.539 (Ludwig y col.), que se incorpora en el presente documento por referencia. En resumen, Ludwig prepara el copolímero mediante la condensación de ácido láctico y ácido glicólico en presencia de un catalizador de polimerización fácilmente eliminable (por ejemplo, una resina de intercambio iónico fuerte, tal como Dowex HCR-W2-H). La cantidad de catalizador no resulta fundamental para la polimerización, pero normalmente es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 partes en peso con respecto al peso total del ácido láctico y del ácido glicólico combinados. La reacción de polimerización se puede realizar sin disolventes a una temperatura de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 250 °C durante aproximadamente 48 a 96 horas, preferentemente a presión reducida para facilitar la eliminación del agua y los subproductos. A continuación, se recupera el poli(ácido láctico/glicólico) mediante la filtración de la mezcla de reacción fundida en un disolvente orgánico, tal como diclorometano o acetona, y después se filtra para retirar el catalizador.

Los plastificantes adecuados para su uso en la subunidad secuestrante incluyen, por ejemplo, trietilcitrate de acetilo, tributilcitrate de acetilo, citrate de trietilo, ftalato de dietilo, ftalato de dibutilo (DBP), citrate de acetiltri-N-butilo (ATBC) o sebacato de dibutilo, que se pueden mezclar con el polímero. También se pueden usar otros aditivos tales como agentes colorantes, en la preparación de la subunidad secuestrante de la presente invención.

En ciertas realizaciones, se pueden incluir aditivos en las composiciones para mejorar las características secuestrantes de la subunidad secuestrante. Como se describe más adelante, la proporción de aditivos o componentes con respecto a otros aditivos o componentes se puede modificar para potenciar o retrasar el secuestro mejorado del agente contenido dentro de la subunidad. Se pueden incluir diversas cantidades de un aditivo funcional (es decir, un aditivo neutralizante de la carga) para modificar la liberación de un antagonista, particularmente, cuando se utiliza un núcleo hidrosoluble (es decir, una esfera de azúcar). Por ejemplo, se ha determinado que la inclusión de una cantidad baja de aditivo neutralizante de la carga con respecto al polímero secuestrante en base peso/peso puede provocar una liberación reducida del antagonista.

En ciertas realizaciones, un tensioactivo puede servir de aditivo neutralizante de la carga. Dicha neutralización puede, en ciertas realizaciones, reducir el hinchado del polímero secuestrante mediante la hidratación de los grupos con carga positiva contenidos. También se pueden usar tensioactivos (iónicos o no iónicos) en la preparación de la subunidad secuestrante. Se prefiere que el tensioactivo sea iónico. Los agentes ilustrativos adecuados incluyen, por ejemplo, sulfonatos de alquilarilo, sulfatos de alcohol, sulfosuccinatos, sulfosuccinamatos, sarcosinatos o tauratos y otros. Los ejemplos adicionales incluyen, aunque sin limitación, aceite de ricino etoxilado, cloruro de benzalconio, glicéridos poliglicolizados, monoglicéridos acetilados, ésteres de sorbitán de ácido graso, poloxámeros, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno, derivados de polioxietileno, monoglicéridos o derivados etoxilados de los mismos, diglicéridos o derivados de polioxietileno de los mismos, docusato sódico, laurilsulfato sódico, sulfosuccinato dioctilsódico, laurilsarcosinato sódico y metilcocoiltaurato sódico, laurilsulfato de magnesio, trietanolamina, cetrimida, laurato de sacarosa y otros ésteres de sacarosa, ésteres de glucosa (dextrosa), simeticona, ocoxinol, sulfosuccinato dioctilsódico, glicéridos poliglicolizados, sulfonato de dodecibenceno sódico, sulfosuccinato dialquilsódico, alcoholes grasos tales como gliceril-ésteres de laurilo, cetilo y esterilo, ácido cólico o derivados del mismo, lecitinas y fosfolípidos. Estos agentes normalmente se caracterizan por ser iónicos (es decir, aniónicos o catiónicos) o no iónicos. En ciertas realizaciones descritas en el presente documento, preferentemente se usa un tensioactivo aniónico, tal como el laurilsulfato sódico (SLS) (patente de EE.UU. n.º 5.725.883; patente de EE.UU. n.º 7.201.920, documento EP 502642A1; Shokri y col., *Pharm. Sci.*, 2003. "The effect of sodium lauryl sulphate on the release of diazepam from solid dispersions prepared by cogrinding technique". Wells y col., "Effect of Anionic Surfactants on the Release of Chlorpheniramine Maleate From an Inert, Heterogeneous Matrix". *Drug Development and Industrial Pharmacy* 18(2) (1992):175-186, Rao y col., "Effect of Sodium Lauryl Sulfate on the Release of Rifampicin from Guar Gum Matrix", *Indian Journal of Pharmaceutical Science*, (2000): 404-406; Knop y col., "Influence of surfactants of different charge and concentration on drug release from microgránulos coated with an aqueous dispersion of quaternary acrylic polymers". *STP Pharma Sciences* Vol. 7, n.º 6 (1997):507-512. Otros agentes adecuados son conocidos en la técnica.

Como se muestra en el presente documento, el SLS resulta particularmente útil en la combinación con Eudragit RS cuando la subunidad secuestrante se construye sobre un sustrato de esfera de azúcar. La inclusión de SLS a menos del aproximadamente 6,3 % en base peso/peso con respecto al polímero secuestrante (es decir, Eudragit RS) puede proporcionar una función neutralizante de la carga (teóricamente una neutralización del 20 % y 41 %, respectivamente), y de esta manera, ralentizar significativamente la liberación del agente activo encapsulado de este modo (es decir, el antagonista naltrexona). La inclusión de más del aproximadamente 6,3 % de SLS con respecto al polímero secuestrante parece aumentar la liberación del antagonista a partir de la subunidad secuestrante. Con respecto al SLS usado junto con Eudragit® RS, se prefiere que el SLS esté presente en una proporción del aproximadamente 1 %, 2 %, 3 %, 4 % o 5 %, y normalmente inferior al 6 %, en peso con respecto al polímero secuestrante (es decir, Eudragit® RS). En realizaciones preferidas, el SLS puede estar presente en una proporción del aproximadamente 1,6 % o del aproximadamente 3,3 % con respecto al polímero secuestrante. Como se ha descrito anteriormente, muchos agentes (es decir, tensioactivos) pueden sustituir el SLS en las composiciones desveladas en el presente documento.

Además, los agentes útiles incluyen aquellos que pueden bloquear físicamente la migración del antagonista de la subunidad y/o aumentar la hidrofobicidad de la barrera. Un agente ilustrativo es el talco, que se usa comúnmente en

composiciones farmacéuticas (Pawar y col. "Agglomeration of Ibuprofen With Talc by Novel Crystallo-Co-Agglomeration Technique". *AAPS PharmSciTech*. 2004; 5(4): artículo 55). Como se muestra en los Ejemplos, el talco resulta especialmente útil cuando la subunidad secuestrante se construye sobre un núcleo de esfera de azúcar. Se puede usar cualquier forma de talco, siempre que no afecte negativamente a la función de la composición. La mayor parte del talco procede de la alteración de la dolomita ($\text{CaMg}(\text{CO}_3)_2$) o de la magnesita (MgO) en presencia de sílice disuelta en exceso (SiO_2) o mediante la alteración de la serpentina o la cuarcita. El talco puede incluir minerales tales como la tremolita ($\text{CaMg}_3(\text{SiO}_3)_4$), la serpentina ($3\text{MgO}\cdot 2\text{SiO}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$), la antofilita ($(\text{Mg}_7\text{COH})_2(\text{Si}_4\text{O}_{11})_2$), la magnesita, la mica, la clorita, la dolomita, la forma calcita del carbonato de calcio (CaCO_3), el óxido de hierro, el carbón, el cuarzo y/o el óxido de magnesio. La presencia de dichas impurezas puede resultar aceptable en las composiciones descritas en el presente documento con la condición de que se mantenga la función del talco. Se prefiere que el talco sea de grado USP. Como se ha mencionado anteriormente, la función del talco, como se describe en el presente documento, es aumentar la hidrofobicidad y, por lo tanto, la funcionalidad del polímero secuestrante. Se pueden utilizar muchos sustitutos del talco en las composiciones descritas en el presente documento, como lo determinará el experto en la materia.

Se ha determinado que la proporción del talco con respecto al polímero secuestrante puede marcar una gran diferencia en la funcionalidad de las composiciones descritas en el presente documento. Por ejemplo, los ejemplos descritos más adelante demuestran que la proporción del talco con respecto al polímero secuestrante (p/p) resulta importante con respecto a las composiciones diseñadas para prevenir la liberación de la naltrexona de las mismas. En ellos, se muestra que la inclusión de una cantidad aproximadamente equivalente (en base peso/peso) de talco y Eudragit® RS da lugar a un perfil de liberación de la naltrexona muy bajo. Por el contrario, las proporciones de talco:Eudragit® RS significativamente más bajas o más altas, tanto más bajas (69 % p/p) como más altas (151 % p/p) dan lugar a un aumento de la liberación de la naltrexona. Así pues, cuando se utilizan talco y Eudragit® RS, se prefiere que el talco esté presente en una proporción aproximada del 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 100 %, 105 %, 110 %, 115 %, 120 % o 125 % p/p con respecto al Eudragit® RS. Como se ha descrito anteriormente, la proporción más beneficiosa para otros aditivos o componentes variará y se puede determinar usando procedimientos experimentales convencionales.

En ciertas realizaciones, tal como en las que se utiliza un núcleo hidrosoluble, resulta útil incluir agentes que puedan afectar a la presión osmótica de la composición (es decir, un agente regulador de la presión osmótica) (véase, en general, los documentos WO 2005/046561 y 2005/046649 A2 relativos a Eudramode®). Este agente se aplica preferentemente a la capa de Eudragit® RS/talco descrita anteriormente. En una unidad farmacéutica que comprende una unidad secuestrante con una capa superpuesta de un agente activo (es decir, un preparado de agonista de liberación controlada), el agente regulador de la presión osmótica preferentemente se sitúa inmediatamente debajo de la capa de agente activo. Los agentes reguladores de la presión osmótica adecuados pueden incluir, por ejemplo, la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o los iones cloruro (es decir, procedentes de NaCl) o una combinación de HPMC e iones cloruro (es decir, procedentes de NaCl). Otros iones que pueden ser útiles incluyen el bromuro o el yoduro. La combinación de cloruro sódico y HPMC se puede preparar en agua o en una mezcla de etanol y agua, por ejemplo. Comúnmente, se utiliza HPMC en las composiciones farmacéuticas (véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. n.º 7.226.620 y 7.229.982). En ciertas realizaciones, la HPMC puede tener un peso molecular que varía de aproximadamente 10.000 a aproximadamente 1.500.000, y normalmente de aproximadamente 5.000 a aproximadamente 10.000 (HPMC de bajo peso molecular). La densidad relativa de la HPMC normalmente es de aproximadamente 1,19 a aproximadamente 1,31, con una densidad relativa media de aproximadamente 1,26 y una viscosidad de aproximadamente 3.600 a 5.600. La HPMC puede ser un polímero sintético hidrosoluble. Los ejemplos de polímeros de hidroxipropilmetilcelulosa disponibles en el mercado que son adecuados incluyen Methocel K100 LV y Methocel K4M (Dow). Otros aditivos de HPMC son conocidos en la técnica y pueden resultar adecuados en la preparación de las composiciones indicadas en el presente documento. Como se muestra en los ejemplos, la inclusión de NaCl (con HPMC) ha resultado afectar positivamente al secuestro de la naltrexona por el Eudragit® RS. En ciertas realizaciones, se prefiere que el aditivo neutralizante de carga (es decir, el NaCl) se incluya a menos del aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 % en base peso/peso con respecto al polímero secuestrante. En otras realizaciones preferidas, el aditivo neutralizante de la carga está presente al aproximadamente 4 % en base peso/peso con respecto al polímero secuestrante.

Así pues, en una realización, se proporciona una subunidad secuestrante construida sobre un sustrato de esfera de azúcar que comprende un polímero secuestrante (es decir, Eudragit® RS) en combinación con varios agentes optimizantes, incluyendo el laurilsulfato sódico (SLS), como agente neutralizante de la carga para reducir el hinchado de la película por la hidratación de los grupos con carga positiva del polímero; talco para crear un obstáculo impermeable sólido frente al transporte de la naltrexona a través de la película y como agente potenciador de la hidrofobicidad, y un ión cloruro (es decir, en forma de NaCl) como agente reductor de la presión osmótica. La proporción de cada uno de los ingredientes adicionales con respecto al polímero secuestrante resultó ser inesperadamente importante para la función de la subunidad secuestrante. Por ejemplo, los Ejemplos proporcionan una unidad secuestrante que incluye un polímero secuestrante y los agentes optimizantes SLS en una proporción inferior al 6 %, preferentemente del 1 % al 4 %, e incluso más preferentemente del 1,6 % o del 3,3 % en peso con respecto a Eudragit® RS; el talco está en una cantidad aproximadamente igual a la del Eudragit® RS (en peso) y el NaCl está presente en una proporción del aproximadamente 4 % en peso con respecto al Eudragit® RS.

Los procedimientos de preparación de cualquiera de las subunidades secuestrantes de la invención son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", Alfonso R. Genaro (editor), 20ª edición, y el Ejemplo 2, que se expone más adelante. Las subunidades secuestrantes se pueden preparar mediante cualquier procedimiento adecuado para proporcionar, por ejemplo, perlas, microgránulos, gránulos, 5 esferoides y similares. Los esferoides o las perlas, revestidos con un principio activo se pueden preparar, por ejemplo, mediante disolución del principio activo en agua y después pulverizando la solución sobre un sustrato, por ejemplo, perlas de Nu Pariel 18/20, usando una inserción Wurster. Opcionalmente, también se añaden ingredientes adicionales antes del revestimiento de las perlas para ayudar a la unión del principio activo a los sustratos y/o para colorear la solución, etc. El material de sustrato activo resultante opcionalmente puede revestirse con un material de 10 barrera para separar el agente terapéuticamente activo de la siguiente capa de material, por ejemplo material retardante de la liberación o secuestrante. Preferentemente, el material de barrera es un material que comprende hidroxipropilmetilcelulosa. Sin embargo, se puede usar cualquier material filmógeno conocido en la técnica. Preferentemente, el material de barrera no afecta a la velocidad de disolución del producto final.

Se pueden preparar microgránulos que comprendan un principio activo, por ejemplo, mediante una técnica de 15 peletización de fusión. Lo normal es que, en dichas técnicas, el principio activo en forma finamente dividido se combine con un aglutinante (también en forma particulada) y otros ingredientes inertes opcionales, y después se peletice la mezcla, por ejemplo, mezclando mecánicamente la mezcla en un mezclador de alta cizalla para formar los microgránulos (por ejemplo, microgránulos, gránulos, esferas, perlas, etc., denominados en conjunto en el presente documento "microgránulos"). Tras ello, los microgránulos pueden tamizarse, obteniéndose microgránulos 20 del tamaño requerido. El material aglutinante preferentemente está en forma particulada y tiene un punto de fusión superior a aproximadamente 40 °C. Las sustancias aglutinantes adecuadas incluyen, por ejemplo, el aceite de ricino hidrogenado, el aceite vegetal hidrogenado, otras grasas hidrogenadas, alcoholes grasos, ésteres de ácido graso, glicéridos de ácido graso y similares.

El diámetro del puerto de apertura o de salida de la extrusora también puede ajustarse para modificar el espesor de 25 los filamentos extruidos. Además, no es necesario que la parte de salida de la extrusora sea redonda, pudiendo ser oblonga, rectangular, etc. Los filamentos de salida pueden reducirse a partículas usando un alambre de corte caliente, una guillotina, etc.

El sistema multiparticulado extruido de fusión puede estar, por ejemplo, en forma de gránulos, esferoides, 30 microgránulos o similares, dependiendo del orificio de salida de la extrusora. Las expresiones "multiparticulado o multiparticulados extruidos en subidón" y "sistema o sistemas multiparticulados extruidos de fusión" y "partículas extruidas de fusión" se usan indistintamente en el presente documento, e incluyen una pluralidad de subunidades, preferentemente en un intervalo de tamaños y/o formas similares. Los multiparticulados extruidos de fusión preferentemente tienen una longitud de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 12 mm y tienen un diámetro de 35 aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 mm. Además, los multiparticulados extruidos de fusión pueden tener cualquier forma geométrica dentro de dicho intervalo de tamaños. Como alternativa, el extruido simplemente puede cortarse en las longitudes deseadas y dividirse en dosis unitarias del agente terapéuticamente activo sin necesidad de una etapa de esferonización.

El sustrato también se puede preparar mediante una técnica de granulado. En general, las técnicas de granulado de 40 fusión implican fundir un material hidrófobo normalmente sólido, por ejemplo una cera, e incorporar un principio activo al mismo. Para obtener una forma de dosificación de liberación sostenida puede ser necesario incorporar un material hidrófobo adicional.

Puede aplicarse una composición de revestimiento a un sustrato mediante pulverización de la misma sobre el 45 sustrato usando cualquier equipo de pulverización adecuado. Por ejemplo, se puede usar un sistema de lecho fluidizado Wurster, en el que un flujo de aire desde la parte inferior fluidice el material revestido y realice el secado, mientras se aplica por pulverización el revestimiento de polímero insoluble. El espesor del revestimiento dependerá de las características de la composición de revestimiento particular, y se puede determinar mediante el uso de experimentación habitual.

La subunidad se puede preparar de cualquiera manera. A modo de ejemplo, se puede preparar una subunidad en 50 forma de un microgránulo o similar mediante coextrusión de un material que comprende el agonista de opioides y un material que comprende el antagonista de opioides y/o antagonista en forma secuestrada. Opcionalmente, la composición de agonista de los opioides puede cubrir, por ejemplo revestir, el material que comprende el antagonista y/o antagonista en forma secuestrada. Por ejemplo, se puede preparar una perla mediante el revestimiento de un sustrato que comprenda un antagonista de opioides y/o un antagonista en forma secuestrada con una solución que comprenda un agonista de opioides.

Las subunidades secuestrantes de la invención son particularmente adecuadas para su uso en composiciones que 55 comprenden la subunidad secuestrante y un agente terapéutico en forma liberable. En este sentido, la invención también proporciona una composición que comprende cualquiera de las subunidades secuestrantes de la invención y un agente terapéutico en forma liberable. La expresión "forma liberable" pretende significar las formas de liberación inmediata, de liberación intermedia y de liberación sostenida. El agente terapéutico se puede formular para 60 proporcionar la liberación inmediata del agente terapéutico. En realizaciones preferidas, la composición proporciona

la liberación sostenida del agente terapéutico.

El agente terapéutico aplicado sobre la subunidad secuestrante puede ser cualquier medicamento. El agente terapéutico de las composiciones de la presente invención puede ser cualquier agente medicinal usado para el tratamiento de una afección o enfermedad, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un análogo de cualquiera de los anteriores. El agente terapéutico puede ser, por ejemplo, un analgésico (por ejemplo un agonista de opioides, aspirina, acetaminofeno, fármacos antiinflamatorios no esteroideos ("AINE"), N-metil-D-aspartato ("NMDA"), antagonistas del receptor, inhibidores de ciclooxigenasa II ("inhibidores de COX-II") y antagonistas de receptor de glicina), un agente antibacteriano, un agente antiviral, un agente antimicrobiano, un agente antiinfeccioso, un agente quimioterapéutico, un agente inmunosupresor, un antitusivo, un expectorante, un descongestionante, un fármaco antihistamínico, un descongestionante, fármaco antihistamínico y similares. Preferentemente, el agente terapéutico es adictivo (física y/o psicológicamente) tras su uso repetido, y normalmente conduce al consumo excesivo del agente terapéutico. En este sentido, el agente terapéutico puede ser cualquier agonista de opioides tratado en el presente documento.

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

Los agonistas de opioides incluyen, por ejemplo, alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, benzitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, ciclazocina, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, dihidrocodeína, dihidroetorfina, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, dioxafetil-butirato, dipipanona, eptazocina, etoheptacina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, etorfina, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopón, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenazocina, fenomorfono, fenoperidina, pimindina, piritramida, profeptacina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanilo, tramadol, tilidina, derivados o complejos de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y combinaciones de los mismos. Preferentemente, el agonista de opioides se selecciona del grupo que consiste en hidrocodona, hidromorfona, oxicodona, dihidrocodeína, codeína, dihidromorfina, morfina, buprenorfina, derivados o complejos de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y combinaciones de los mismos. Más preferentemente, el agonista de opioides es morfina, hidromorfona, oxicodona o hidrocodona. En una realización preferida, el agonista de los opioides comprende oxicodona o hidrocodona y está presente en la forma de dosificación en una cantidad de aproximadamente 15 a aproximadamente 45 mg, y el antagonista de opioides comprende naltrexona y está presente en la forma de dosificación en una cantidad de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 mg.

Las dosis equianalgésicas de estos opioides, en comparación con una dosis de 15 mg de hidrocodona, se indican en la siguiente Tabla 1:

Tabla I

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

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

La hidrocodona oral también se encuentra disponible en Europa (por ejemplo en Bélgica, Alemania, Grecia, Italia, Luxemburgo, Noruega y Suiza) como agente antitusivo. También se encuentra disponible una formulación parenteral en Alemania como agente antitusivo. Para el uso como analgésico, el bitartrato de hidrocodona se encuentra

disponible comúnmente en Estados Unidos únicamente en forma de combinación fija con fármacos no opioide (por ejemplo, ibuprofeno, acetaminofeno, aspirina, etc.) para el alivio del dolor moderado a moderadamente grave.

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

La oxycodona, químicamente conocida como 4,5-epoxi-14-hidroxi-3-metoxi-17-metilmorfinan-6-ona, es un agonista de los opioides cuya principal acción terapéutica es la analgesia. Otros efectos terapéuticos de la oxycodona incluyen el ansiolítico, la euforia y la sensación de relajación. Se desconoce el mecanismo exacto de su acción analgésica, pero se han identificado receptores de opioides en el SNC específicos de los compuestos endógenos con actividad de tipo opioide en todo el cerebro y la médula espinal, y desempeñan un papel en los efectos analgésicos de este fármaco. La oxycodona se encuentra disponible en el mercado en Estados Unidos, por ejemplo, como Oxycotin® de Purdue Pharma L.P. (Stamford, Conn.), en forma de comprimidos de liberación controlada para la administración oral que contienen 10 mg, 20 mg, 40 mg o 80 mg de clorhidrato de oxycodona, y como OxylR™, también de Purdue Pharma L.P., en forma de cápsulas de liberación inmediata que contienen 5 mg de clorhidrato de oxycodona. La invención se contempla que comprenda la totalidad de dichas formulaciones, con la inclusión de un antagonista de opioides y/o antagonista en forma secuestrada como parte de una subunidad que comprende un agonista de opioides.

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

Los AINE ilustrativos incluyen ibuprofeno, diclofenac, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, cetoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprocina, pramoprofeno, muroprofeno, trioxaprofeno, suprofen, aminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclóxico, indometacina, sulindac, tolmetina, zomepirac, tiopinac, zidometacina, acemetacina, fentiazac, clidanac, oxpinac, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, ácido tolfenámico, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam o isoxicam, y similares. Las dosis útiles de dichos fármacos son bien conocidas.

Los medicamentos de receptor de NMDA ilustrativos incluyen morfina tales como dextrometorfano o dextrofan, quetamina, d-metadona y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y comprenden fármacos que bloquean una consecuencia intracelular mayor de la activación del receptor de NMDA, por ejemplo, un gangliósido tal como (6-aminotexil)-5-cloro-1-naftalensulfonamida. Se indica que estos fármacos inhiben el desarrollo de tolerancia y/o la dependencia de fármacos adictivos, por ejemplo, analgésicos narcóticos, tales como la morfina, la codeína, etc., en las patentes de EE.UU. n.º 5.321.012 y 5.556.838 (ambas de Mayer y col.), las cuales se incorporan en el presente documento por referencia, y para tratar el dolor crónico en la patente de EE.UU. n.º 5.502.058 (Mayer y col.), incorporada en el presente documento por referencia. El agonista de NMDA puede incluirse solo o en combinación con un anestésico local tal como la lidocaína, como se describe en estas patentes de Mayer y col.

Se ha informado en la técnica que se sabe que los inhibidores de COX-2 y muchos compuestos químicos producen la inhibición de la ciclooxigenasa-2. Los inhibidores de COX-2 se describen, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. 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, todas ellas incorporadas en el presente documento por referencia. Ciertos inhibidores de COX-2 preferidos incluyen celecoxib (SC-58635), DUP-697, flosúlido (CGP-28238), meloxicam, ácido 6-metoxi-2-naftilacético (6-NMA), MK-966 (también conocido como Vioxx), nabumetona (profármaco de 6-MNA), nimesúlido, NS-398, SC-5766, SC-58215, T-614 o combinaciones de los mismos. Se ha demostrado que los niveles de dosis del inhibidor de COX-2 del orden de aproximadamente 0,005 mg a aproximadamente 140 mg por kilogramo de peso corporal al día resultan terapéuticamente eficaces en combinación con un analgésico opioide. Como alternativa, se pueden administrarse de aproximadamente 0,25 mg a aproximadamente 7 g por paciente y día de un inhibidor de COX-2 en combinación con un analgésico opioide.

El tratamiento del dolor crónico mediante el uso de antagonistas de receptor de glicina y la identificación de dichos fármacos se describe en la patente de EE.UU. n.º 5.514.680 (Weber y col.), que se incorpora en el presente documento por referencia.

En realizaciones en las que el agonista de los opioides comprende hidrocodona, las formas de dosificación oral de liberación sostenida pueden incluir dosis analgésicas de aproximadamente 8 mg a aproximadamente 50 mg de hidrocodona por cada unidad de dosificación. En las formas de dosificación oral de liberación sostenida en las que el opioide terapéuticamente activo es la hidromorfona, se incluye en una cantidad de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 64 mg de clorhidrato de hidromorfona. En otra realización, el agonista de opioides comprende morfina, y las formas de dosificación oral de liberación sostenida de la invención incluyen de aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 800 mg de morfina, en peso. En otra realización más, el agonista de opioides comprende oxycodona y las formas de dosificación oral de liberación sostenida incluyen de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 800 mg de oxycodona. En ciertas realizaciones preferidas, las formas de dosificación oral de liberación sostenida incluyen de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 30 mg de oxycodona. Las formulaciones de oxycodona de liberación controlada son conocidas en la técnica. Los siguientes documentos describen diversas formulaciones de oxycodona de liberación sostenida que resultan adecuadas para el uso en la invención descrita en el presente documento, y procedimientos para su preparación: patentes de EE.UU. n.º 5.266.331, 5.549.912, 5.508.042 y 5.656.295, que se incorporan en el presente documento por referencia. El agonista de opioides puede comprender tramadol y las formas de dosificación oral de liberación sostenida pueden incluir de aproximadamente 25 mg a 800 mg de tramadol por cada unidad de dosificación.

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

En una realización preferida, la forma de dosificación oral de la invención se puede formular para proporcionar una mayor duración de la acción terapéutica, permitiendo la dosificación de una vez al día. En general, el material retardante de la liberación o secuestrante se usa para proporcionar una mayor duración de la acción terapéutica. Preferentemente, la dosificación de una vez al día es proporcionada por las formas de dosificación y procedimientos descritos en la solicitud de patente de EE.UU. n.º (desconocido) de Boehm, titulada "Sustained-Release Opioid Formulations and Method of Use", presentada el 22 de septiembre de 2003, e incorporada en el presente documento por referencia.

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

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

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

El material retardante de la liberación o secuestrante también puede incluir un medio de salida que comprenda al menos un paso, orificio o similar. El paso puede formarse mediante procedimientos tales como los desvelados en las patentes de EE.UU. n.º 3.845.770, 3.916.889, 4.063.064 y 4.088.864, que se incorporan en el presente documento por referencia. El paso puede tener cualquier forma, tal como redonda, triangular, cuadrada, elíptica, irregular, etc.

En ciertas realizaciones, el agente terapéutico en forma de liberación sostenida puede incluir una pluralidad de sustratos que comprenda el principio activo, sustratos que están revestidos con un revestimiento de liberación sostenida que comprende un material retardante de la liberación o secuestrante.

5 Los preparados de liberación sostenida de la invención se pueden preparar conjuntamente con cualquier sistema multiparticulado, tal como perlas, perlas de resina de intercambio iónico, esféricas, microesferas, simientes, microgránulos, gránulos y otros sistemas multiparticulados, para obtener una liberación sostenida deseada del agente terapéutico. El sistema multiparticulado se puede presentar en una cápsula o en cualquier otra forma de dosificación unitaria adecuada.

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

15 Para obtenerse una liberación sostenida del agente terapéutico de una manera suficiente para proporcionar un efecto terapéutico durante el período de liberación sostenida, el agente terapéutico puede revestirse con una cantidad de material retardante de la liberación o secuestrante suficiente para obtener un nivel de ganancia de peso del aproximadamente 2 % al aproximadamente 30 %, aunque el revestimiento puede ser mayor o menor dependiendo de las propiedades físicas del agente terapéutico utilizado en particular y de la velocidad de liberación deseada, entre otros factores. Además, se puede usar más de un material retardante de la liberación o secuestrante en el revestimiento, así como otros diversos excipientes farmacéuticos.

20 Los disolventes usados normalmente para el material retardante de la liberación o secuestrante incluyen disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, metanol, etanol, cloruro de metileno y combinaciones de los mismos.

25 En ciertas realizaciones de la invención, el material retardante de la liberación o secuestrante se encuentra en forma de un revestimiento que comprende una dispersión acuosa de un polímero hidrófobo. La inclusión de una cantidad eficaz de un plastificante en la dispersión acuosa del polímero hidrófobo mejorará más las propiedades físicas de la película. Por ejemplo, debido a que la etilcelulosa tiene una temperatura de transición vítrea relativamente elevada y no forma películas flexibles en condiciones de revestimiento normales, resulta necesario plastificar la etilcelulosa antes de su uso como material de revestimiento. En general, la cantidad de plastificante incluida en una solución de revestimiento se basa en la concentración del agente filmógeno, por ejemplo, con frecuencia es del aproximadamente 1 al aproximadamente 50 por ciento en peso del agente filmógeno. Sin embargo, las concentraciones del plastificante se pueden determinar mediante experimentación habitual.

30 Los ejemplos de plastificantes para la etilcelulosa y otras celulosas incluyen sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, citrato de trietilo, citrato de tributilo y triacetina, aunque es posible usar otros plastificantes (tales como los monoglicéridos acetilados, los ésteres de ftalato, el aceite de ricino, etc.). Se prefiere un plastificante que no se lixivie hacia la fase acuosa, tal como DBS.

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

40 El perfil de liberación sostenida del fármaco en las formulaciones de la invención (*in vivo* o *in vitro*) puede alterarse, por ejemplo mediante el uso de más de un material retardante de la liberación o secuestrante, modificando el espesor del material retardante de liberación o secuestrante, modificando el material retardante de liberación o secuestrante usado en particular, alterando las cantidades relativas de material retardante de liberación o secuestrante, alternado la manera, en la que se añada el plastificante (por ejemplo, en el caso de que el revestimiento de liberación sostenida se derive de una dispersión acuosa de polímero hidrófobo), variando la cantidad de plastificante respecto de la del material retardante, mediante la inclusión de ingredientes o excipientes adicionales, mediante la alteración del procedimiento de preparación, etc.

45 En otras ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral puede utilizar una matriz de liberación sostenida multiparticulada. En ciertas realizaciones, la matriz de liberación sostenida comprende un polímero hidrófilo y/o hidrófobo, tal como gomas, éteres de celulosa, resinas acrílicas y materiales derivados de proteínas. De estos polímeros, los éteres de celulosa, se prefieren concretamente las hidroxialquilcelulosas y carboxialquilcelulosas. La forma de dosificación oral puede contener del aproximadamente 1 % al aproximadamente 80 % (en peso) de al menos un polímero hidrófilo o hidrófobo.

50 El material hidrófobo se selecciona preferentemente del grupo que consiste en alquilcelulosa, polímeros y copolímeros de ácido acrílico y metacrílico, shellac, zeína, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, o mezclas de los mismos. Preferentemente, el material hidrófobo es un polímero acrílico farmacéuticamente aceptable, incluyendo los copolímeros de los ácidos acrílico y metacrílico, metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de alquilamina de ácido metacrílico, poli(metacrilato de

metilo), poli(anhídrido de ácido metacrílico), polimetacrilato, poli(acrilamida), poli(anhídrido de ácido metacrílico) y copolímeros de metacrilato de glicidilo. En otras realizaciones, el material hidrófobo también puede incluir hidroxialquilcelulosas tales como hidroxipropilmetilcelulosas y mezclas de los anteriores.

5 Los materiales hidrófobos preferidos son no hidrosolubles con tendencias hidrófobas más o menos pronunciadas. Preferentemente, el material hidrófobo tiene un punto de fusión de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 200 °C, más preferentemente de aproximadamente 45 °C a aproximadamente 90 °C. El material hidrófobo puede incluir ceras neutras o sintéticas, alcoholes grasos (tales como alcohol laurílico, miristílico, estearílico, cetílico o preferentemente cetosteárico), ácidos grasos, incluyendo ésteres de ácido graso, glicéridos de ácido graso (monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos), grasas hidrogenadas, hidrocarburos, ceras normales, ácido esteárico, alcohol estearílico y materiales hidrófobos e hidrófilos que tienen cadenas principales hidrocarburo. Las ceras adecuadas incluyen la cera de abeja, la cera Glycowax, la cera de ricino, la cera carnauba y las sustancias cerosas, por ejemplo material normalmente sólido a temperatura ambiente y que tiene un punto de fusión de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 100 °C.

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

20 En otras realizaciones, la matriz de liberación sostenida comprende hidrocarburos digeribles de cadena larga (por ejemplo, C₈-C₅₀, preferentemente C₁₂-C₄₀), sustituidos o no sustituidos, tales como ácidos grasos, alcoholes grasos, gliceril-ésteres de ácidos grasos, aceites minerales y vegetales y ceras. Se prefieren los hidrocarburos que tienen un punto de fusión de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 90 °C. De estos materiales de hidrocarburo de cadena larga, se prefieren los alcoholes grasos (alifáticos). La forma de dosificación oral puede contener hasta aproximadamente el 60 % (en peso) de al menos un hidrocarburo de cadena larga digerible. Además, la matriz de liberación sostenida puede contener hasta el 60 % (en peso) de al menos un polialquilenglicol.

25 En una realización preferida, la matriz comprende al menos una hidroxialquilcelulosa hidrosoluble, al menos un alcohol alifático C₁₂-C₃₆, preferentemente C₁₄-C₂₂ y, opcionalmente, al menos un polialquilenglicol. La al menos una hidroxialquilcelulosa es preferentemente una hidroxialquil C₁-C₆-celulosa, tal como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y, preferentemente, hidroxietilcelulosa. La cantidad de la al menos una hidroxialquilcelulosa en la forma de dosificación oral se determina, entre otras cosas, a partir de la tasa exacta de liberación de opioide necesaria. La cantidad del al menos un alcohol alifático en la presente forma de dosificación oral estará determinada por la tasa exacta de liberación de opioide necesaria. Sin embargo, también dependerá de si el al menos un polialquilenglicol está ausente en la forma de dosificación oral.

35 En ciertas realizaciones, un agente esferonizante, junto con el principio activo, puede esferonizarse para formar esferoides. La celulosa microcristalina y la lactosa hidratada impalpable son ejemplos de dichos agentes. Además (o como alternativa), los esferoides pueden contener un polímero no hidrosoluble, preferentemente, un polímero acrílico, un copolímero acrílico, tal como un copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo o etilcelulosa. En dichas realizaciones, el revestimiento de liberación sostenida incluye, en general, un material no hidrosoluble, tal como (a) una cera, bien sola o mezclada con un alcohol graso, o (b) shellac o zeína.

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

50 La subunidad se puede curar para obtener una velocidad de liberación estabilizada del agente terapéutico. En realizaciones que emplean un revestimiento acrílico, se puede obtener preferentemente un producto estabilizado sometiendo la subunidad a curado en un horno a una temperatura superior a la temperatura de transición vítrea del polímero acrílico plastificado durante el periodo de tiempo necesario. La temperatura y el tiempo óptimos para la formulación concreta pueden determinarse mediante la experimentación habitual.

55 Una vez preparada, la subunidad puede combinarse con al menos una subunidad adicional y, opcionalmente, con otros excipientes o fármacos para proporcionar una forma de dosificación oral. Además de los ingredientes anteriormente indicados, una matriz de liberación sostenida también puede contener cantidades adecuadas de otros materiales, por ejemplo, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, adyuvantes de granulación, colorantes, saborizantes y sustancias de deslizamiento convencionales en la técnica farmacéutica.

Opcional y preferentemente, la fragilidad mecánica de cualquiera de las subunidades secuestrantes descritas en el presente documento es la misma que la fragilidad mecánica del agente terapéutico en forma liberable. En este

sentido, la manipulación de la composición de la invención de manera que se obtenga el agente terapéutico resultará en la destrucción de la subunidad secuestrante, de manera que se libere el antagonista y se mezcle con el agente terapéutico. Por consiguiente, el antagonista no puede separarse del agente terapéutico, y el agente terapéutico no puede administrarse en ausencia del antagonista. Los procedimientos de ensayo de la fragilidad mecánica de la subunidad secuestrante y de un agente terapéutico son conocidos en la técnica.

La composición de la invención puede estar en cualquier forma de dosificación o formulación adecuada (véase, por ejemplo, "Pharmaceutics and Pharmacy Practice", J. B. Lippincott Company, Filadelfia, Pa., Banker and Chalmers, eds., páginas 238-250 (1982)). Las sales farmacéuticamente aceptables de los agentes antagonistas o agonistas tratados en el presente documento incluyen sales metálicas tales como sal sódica, sal potásica, sal de cesio y similares; metales alcalinotérreos tales como sal cálcica, sal magnésica y similares; sales de amina orgánica tales como sal trietilamina, sal piridina, sal picolina, sal etanolamina, sal trietanolamina, sal dicitclohexilamina, sal *N,N*-dibenciletilendiamina y similares; sales de ácido inorgánico tales como clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato y similares; sales de ácido orgánico tales como formiato, acetato, trifluoroacetato, maleato, tartrato y similares; sulfonatos tales como metanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato y similares; sales de aminoácidos tales como arginato, asparaginato, glutamato y similares. Las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden consistir en: (a) soluciones líquidas tales como una cantidad eficaz del inhibidor disuelta en diluyentes tales como agua, solución salina o zumo de naranja; (b) cápsulas, sobres, comprimidos, pastillas para chupar y trociscos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del principio activo, en forma de sólidos o gránulos; (c) polvos; (d) suspensiones en un líquido apropiado, y (e) emulsiones adecuadas. Las formulaciones líquidas pueden incluir diluyentes tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico y los alcoholes de polietileno, con o sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable. Las formas en cápsula pueden ser del tipo habitual de cápsula de gelatina dura o blanda que contiene, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes y cargas inertes, tales como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio y almidón de maíz. Las formas en comprimido pueden incluir uno o más de entre lactosa, sacarosa, manitol, almidón de maíz, almidón de papa, ácido alginico, celulosa microcristalina, goma arábica, gelatina, goma guar, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, ácido esteárico, y otros excipientes, colorantes, diluyentes, agentes tampón, agentes desintegrantes, agentes humectantes, conservantes, agentes saborizantes y excipientes farmacológicamente compatibles. Las formas en pastillas para chupar pueden comprender el principio activo en un saborizante, habitualmente sacarosa y goma arábica o tragacanto, así como pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábica, emulsiones, geles, y similares que contiene, además del principio activo, excipientes tales como los conocidos en la técnica.

El experto habitual en la materia podrá apreciar con facilidad que las composiciones de la invención pueden modificarse en cualquier de una serie de maneras, de modo que se aumente la eficacia terapéutica de la composición mediante la modificación. Por ejemplo, el agente terapéutico o la subunidad secuestrante podrían conjugarse directa o indirectamente mediante un engarce a una fracción de dirección. La práctica de conjugar agentes terapéuticos o subunidades secuestrantes a fracciones de dirección es conocida de la técnica. Véase, por ejemplo, Wadwa y col, *J. Drug Targeting* 3: 111 (1995), y la patente de EE.UU. n.º 5.087.616. La expresión "fracción de dirección", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier molécula o agente que reconoce y se une específicamente a un receptor de superficie celular, de manera que la fracción de dirección dirige el transporte del agente terapéutico o de la subunidad secuestrante a una población de células sobre la que se expresa el receptor. Las fracciones de dirección incluyen, aunque sin limitación, anticuerpos o fragmentos de los mismos, péptidos, hormonas, factores de crecimiento, citocinas y cualquier otro ligando natural o no natural que se una a receptores de superficie celular. El término "engarce", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier agente o molécula que una el agente terapéutico o la subunidad secuestrante y la fracción de dirección. El experto habitual en la materia reconocerá que los sitios del agente terapéutico o de la subunidad secuestrante que no son necesarios para la función del agente o de la unidad secuestrante son sitios ideales para unir un engarce y/o una fracción de dirección, siempre que el engarce y/o la fracción de dirección, tras su unión al agente o a la subunidad secuestrante, no interfieran con la función del agente terapéutico o de la subunidad secuestrante.

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

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

La invención proporciona además comprimidos que comprenden una subunidad secuestrante de la invención y un agente terapéutico en forma liberable. Por ejemplo, la invención proporciona un comprimido adecuado para la

administración oral que comprende una primera capa que comprende cualquiera de las subunidades secuestrantes de la invención y una segunda capa que comprende agente terapéutico en forma liberable, en el que la primera capa está revestida con la segunda capa. La primera capa puede comprender una pluralidad de subunidades secuestrantes. Como alternativa, la primera capa puede ser o puede consistir en una sola subunidad secuestrante.

5 El agente terapéutico en forma liberable puede estar en forma de una subunidad de agente terapéutico y la segunda capa puede comprender una pluralidad de subunidades terapéuticas. Como alternativa, la segunda capa puede comprender una sola capa esencialmente homogénea que comprenda el agente terapéutico en forma liberable.

En el caso de que el agente de bloqueo sea un sistema que comprenda un primer material impermeable al antagonista y un núcleo, la subunidad secuestrante puede estar en una de entre varias formas diferentes. Por ejemplo, el sistema puede comprender además un segundo material impermeable al antagonista, en cuyo caso la unidad secuestrante comprende un antagonista, un primer material impermeable al antagonista, un segundo material impermeable al antagonista y un núcleo. En este caso, el núcleo está revestido con el primer material impermeable al antagonista, el cual, a su vez, se reveste con el antagonista, el cual, a su vez, se reveste con el segundo material impermeable al antagonista. El primer material impermeable al antagonista y el segundo material impermeable al antagonista impiden esencialmente la liberación del antagonista de la subunidad secuestrante en el tracto gastrointestinal durante un período de tiempo que sea superior a 24 horas. En algunos casos, se prefiere que el primer material impermeable al antagonista sea el mismo que el segundo material impermeable al antagonista. En otros casos, el primer material impermeable al antagonista es diferente del segundo material impermeable al antagonista. Forma parte de los conocimientos del experto habitual en la materia determinar si el primer y el segundo material impermeable al antagonista deberían ser iguales o diferentes. Los factores que influyen sobre la decisión de si los primer y el segundo material impermeable al antagonista deberían ser iguales o diferentes pueden incluir si una capa que debe situarse sobre el material impermeable al antagonista requiere determinadas propiedades para impedir la disolución de parte o de la totalidad de la capa impermeable al antagonista durante la aplicación de la siguiente capa, o propiedades para estimular la adhesión de una capa que ha de aplicarse sobre la capa impermeable al antagonista.

10
15
20
25

Como alternativa, el antagonista se puede incorporar al núcleo, y el núcleo se reveste con el primer material impermeable al antagonista. En este caso, la invención proporciona una subunidad secuestrante que comprende un antagonista, un núcleo y un primer material impermeable al antagonista, en la que el antagonista se incorpora al núcleo y el núcleo se reveste con el primer material impermeable al antagonista, y, en la que el primer material impermeable al antagonista evita esencialmente la liberación del antagonista de la subunidad secuestrante en el tracto gastrointestinal durante un período de tiempo superior a 24 horas. El término "incorpora" y las palabras derivadas del mismo, como se usan en el presente documento, pretenden incluir cualquier medio de incorporación, por ejemplo, la dispersión homogénea del antagonista en todo el núcleo, una sola capa del antagonista que revesta un núcleo, o un sistema de múltiples capas del antagonista, el cual comprende el núcleo.

30

En otra realización alternativa, el núcleo comprende un material no hidrosoluble, y el núcleo se reveste con el antagonista que, a su vez, se reveste con el primer material impermeable al antagonista. En este caso, la invención proporciona además una subunidad secuestrante que comprende un antagonista, un primer material impermeable al antagonista y un núcleo, que comprende un material no hidrosoluble, en el que el núcleo se reveste con el antagonista que, a su vez, se reveste con el primer material impermeable al antagonista, y en el que el primer material impermeable al antagonista evita esencialmente la liberación del antagonista a partir de la subunidad secuestrante en el tracto gastrointestinal durante un período de tiempo que es superior a 24 horas. La expresión "material no hidrosoluble", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier material que es esencialmente no hidrosoluble. La expresión "esencialmente no hidrosoluble" no se refiere necesariamente a una insolubilidad en agua completa o del 100 %. En cambio, existen grados variables de insolubilidad en agua que el experto habitual en la materia reconocerá como potencialmente beneficiosos. Los materiales no hidrosolubles preferidos incluyen, por ejemplo, celulosa microcristalina, una sal de calcio y una cera. Las sales de calcio incluyen, pero sin limitación, un fosfato cálcico (por ejemplo hidroxiapatito, apatito, etc.), carbonato cálcico, sulfato cálcico, estearato cálcico y similares. Las ceras incluyen, por ejemplo, cera carnauba, cera de abeja, cera de petróleo, cera de Candelilla y similares.

35
40
45

En una realización, la subunidad secuestrante incluye un antagonista y un revestimiento de sellado, en la que el revestimiento de sellado forma una capa que separa físicamente el antagonista en la subunidad secuestrante del agonista que se aplica en una capa sobre la subunidad secuestrante. En una realización, la capa de sellado comprende uno o más agentes reguladores de la presión osmótica, un aditivo neutralizante de la carga, un aditivo potenciador de la hidrofobicidad del polímero secuestrante y un primer polímero secuestrante (habiéndose descrito todos ellos anteriormente). En dichas realizaciones, se prefiere que el agente regulador de la presión osmótica, el aditivo neutralizante de la carga y/o el aditivo potenciador de la hidrofobicidad del polímero secuestrante, respectivamente en caso de estar presentes, estén presentes en proporción con respecto al primer polímero secuestrante de manera que no se libere más del 10 % del antagonista de la forma de dosificación intacta. Cuando se use un antagonista de opioides en la subunidad secuestrante y la forma de dosificación intacta incluya un agonista de opioides, se prefiere que la proporción del agente regulador de la presión osmótica, aditivo neutralizante de la carga y/o del aditivo potenciador de la hidrofobicidad del polímero secuestrante, respectivamente en caso de estar presentes, en relación con el primer polímero secuestrante, sea suficiente para que el efecto fisiológico del agonista de los opioides no se reduzca en el caso de que la composición se encuentre en su forma de dosificación

50
55
60

intacta o durante la digestión en su curso normal en el paciente. La liberación se puede determinar como se ha indicado anteriormente usando el procedimiento USP de palas (opcionalmente, usando un tampón que contiene un tensioactivo tal como Triton X-100) o medirse del plasma tras la administración a un paciente tras una comida o en ayunas. En una realización, se determinan los niveles de naltrexona en plasma; en otras, se determinan los niveles de 6-beta-naltrexol en plasma. Se pueden usar ensayos convencionales para determinar el efecto del antagonista sobre la función del agonista (es decir, la reducción del dolor).

La subunidad secuestrante de la invención puede tener un agente de bloqueo que sea un anclaje al que se una el antagonista. El término "anclaje", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier medio mediante el que el antagonista se ancla o se une al interior de la subunidad secuestrante, de manera que el antagonista no se libere, a menos que se manipule la subunidad secuestrante. En este caso, se forma un complejo de anclaje-antagonista. El complejo está revestido con un material impermeable al anclaje, impidiendo esencialmente de esta manera la liberación del antagonista de la subunidad. La expresión "material impermeable al anclaje", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier material que impida esencialmente o que impida que el anclaje atraviese el material. El anclaje preferentemente es una perla de resina de intercambio iónico.

La invención proporciona además un comprimido adecuado para la administración oral que comprende una sola capa que comprende un agente terapéutico en forma liberable y una pluralidad de cualquiera de las subunidades secuestrantes de la invención dispersadas por la capa del agente terapéutico en forma liberable. La invención también proporciona un comprimido en el que el agente terapéutico en forma liberable está en forma de una subunidad de agente terapéutico y el comprimido comprende al menos una mezcla esencialmente homogénea de una pluralidad de subunidades secuestrantes y una pluralidad de subunidades que comprenden el agente terapéutico.

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

En otra realización preferida, las subunidades, por ejemplo, en forma de multiparticulados, pueden comprimirse formando un comprimido oral usando un equipo de formación de comprimidos convencional aplicando técnicas convencionales. Las técnicas y las composiciones de preparación de comprimidos (comprimidos y moldeados), cápsulas (gelatina dura y blanda) y píldoras también se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences" (Aurthor Osol, editor), páginas 1553-1593, (1980), que se incorporan en el presente documento por referencia. Los excipientes de la formulación en comprimidos pueden incluir, por ejemplo, un diluyente inerte tal como lactosa, agentes de granulación y desintegrantes tales como almidón de maíz, agentes aglutinantes tales como almidón, y agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. En otra realización preferida más, las subunidades se añaden durante el procedimiento de extrusión, y el extruido puede conformarse en comprimidos, como se expone en la patente de EE.UU. n.º 4.957.681 (Klimesch y col.), que se incorpora en el presente documento por referencia.

Opcionalmente, los sistemas multiparticulados o los comprimidos de extrusión de fusión de liberación sostenida pueden revestirse, o la cápsula de gelatina puede revestirse además, con un revestimiento de liberación sostenida, como los revestimientos de liberación sostenida descritos en el presente documento. Dichos revestimientos son particularmente útiles en el caso de que la subunidad comprenda un agonista de opioides en forma liberable, pero no en forma de liberación sostenida. Los revestimientos preferida incluyen una cantidad suficiente de un material hidrófobo para obtener un nivel de ganancia de peso del aproximadamente 2 al aproximadamente 30 por ciento, aunque el sobrerrevestimiento puede ser mayor, dependiendo de las propiedades físicas del analgésico opioide utilizado particular y de la velocidad de liberación deseada, entre otros aspectos.

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

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

En otras realizaciones, el material extruido de fusión se prepara sin la inclusión de las subunidades que se añaden posteriormente al material extruido. Dichas formulaciones pueden tener subunidades y otros fármacos mezclados

con el material de matriz extruido, y después la mezcla se convierte en comprimidos para proporcionar una liberación lenta del agente terapéutico o de otros fármacos. Dichas formulaciones pueden resultar particularmente ventajosas, por ejemplo, en el caso de que el agente terapéuticamente activo incluido en la formulación sea sensible a las temperaturas necesarias para ablandar el material hidrófobo y/o el material retardante.

5 En ciertas realizaciones, la liberación del antagonista de la subunidad secuestrante o de la composición se expresa en términos de una proporción de la liberación alcanzada tras la manipulación, por ejemplo, mediante trituración o masticación, con respecto a la cantidad liberada a partir de la formulación intacta. Por lo tanto, la proporción se expresa como triturado:entero, y se desea que esta proporción tenga un intervalo numérico de al menos aproximadamente 4:1 o superior (por ejemplo, la liberación del triturado en 1 hora/liberación del intacto en 24 horas).
 10 En ciertas realizaciones, la proporción entre agente terapéutico y antagonista, presentes en la subunidad secuestrante, es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 50:1 en peso, preferentemente de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 20:1 en peso o de 15:1 a aproximadamente 30:1 en peso. La proporción en peso del agente terapéutico con respecto al antagonista se refiere al peso de los principios activos. Así pues, por ejemplo, el peso del agente terapéutico excluye el peso del revestimiento, de la matriz o de otro componente que secuestre el
 15 antagonista, o el peso de otros posibles excipientes asociados a las partículas de antagonista. En ciertas realizaciones preferidas, la proporción es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 10:1 en peso. Debido a que, en ciertas realizaciones, el antagonista está en una forma secuestrada, la cantidad de dicho antagonista dentro de la forma de dosificación puede variarse más ampliamente que en las formas de dosificación de la combinación de agente terapéutico/antagonista, en las que ambos se encuentran disponibles para la liberación tras la
 20 administración, debido a que la formulación no depende del metabolismo diferencial ni de la eliminación hepática para el funcionamiento correcto. Por motivos de seguridad, la cantidad del antagonista presente en una forma esencialmente no liberable se selecciona para que no resulte perjudicial para el ser humano, incluso en el caso de que se libere la totalidad en condiciones de manipulación.

25 Por lo tanto, en ciertas realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un antagonista en contacto directo con un revestimiento de sellado, un agonista en contacto directo con el revestimiento de sellado y un polímero secuestrante, pero no el antagonista, en la que el antagonista y el agonista están presentes dentro de una sola unidad farmacéutica de múltiples capas. En otras, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una unidad de dosificación farmacéutica que consiste esencialmente en una perla con múltiples capas que comprende un antagonista y un agonista que no están en contacto directo entre sí. En otras más, la
 30 composición farmacéutica que comprende una pluralidad de unidades farmacéuticamente activas, en la que cada unidad comprende un antagonista, un agonista, un revestimiento de sellado y un polímero secuestrante, en la que el antagonista y el agonista no están en contacto directo entre sí. En otras más, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un material de soporte farmacéuticamente inerte, tal como una esfera de azúcar, un antagonista en contacto directo con el material de soporte, un revestimiento de sellado en contacto directo con el
 35 antagonista y un agonista, y un polímero secuestrante en contacto directo con el agonista. En realizaciones preferidas, se proporcionan composiciones farmacéuticas de múltiples capas que comprenden un agonista y un antagonista dentro de diferentes capas de la composición, en las que al menos del 90 % al 95 % del antagonista se encuentra secuestrado durante como mínimo las 24 horas posteriores a la administración a un ser humano. En una realización particularmente preferida, se proporciona una composición farmacéutica que comprende naltrexona dentro de una subunidad secuestrante y morfina, en contacto con la subunidad, pero no con la naltrexona, en la que
 40 la administración de la composición a un ser humano produce la liberación de esencialmente la totalidad de la morfina de la composición pero menos del 5 % al 10 % de la naltrexona a partir de la composición en las primeras 24 horas de la administración. También se proporcionan procedimientos para preparar composiciones farmacéuticas mediante, por ejemplo, la adherencia de un antagonista a un material de soporte farmacéuticamente inerte, el
 45 revestimiento del antagonista con un revestimiento de sellado que incluya un polímero secuestrante, el revestimiento del revestimiento de sellado con un agonista y el revestimiento del agonista con un material retardante de la liberación o secuestrante. En otra realización, se proporciona un procedimiento para medir la cantidad de antagonista o derivado del mismo en una muestra biológica, habiéndose liberado el antagonista o derivado de una composición farmacéutica *in vivo*, comprendiendo el procedimiento el procedimiento USP de palas a 37 °C, 100 rpm,
 50 pero que comprende además la incubación en un tampón que contiene un tensioactivo tal como, por ejemplo, Triton X-100.

Una realización particularmente preferida que comprende un producto farmacéutico de múltiples capas y que se describe en los ejemplos es una unidad de dosificación de múltiples capas de naltrexona/morfina en una forma de dosificación resistente al consumo excesivo. La naltrexona está contenida en una subunidad secuestrante que
 55 comprende un revestimiento de sellado que comprende Eudragit® RS y los agentes de optimización SLS, talco e iones cloro que conjuntamente impiden la liberación de la naltrexona tras la hidratación. Sobre la subunidad secuestrante se encuentra una capa que comprende morfina que se libera con la hidratación en tampón de pH 7,5; sin embargo, la naltrexona sigue dentro de la subunidad secuestrante en estas condiciones. En caso de que se modifique la unidad mediante, por ejemplo, la trituración de la unidad, también se tritura la subunidad secuestrante, provocando la liberación de tanto la morfina como la naltrexona de la misma.
 60

Por lo tanto, las composiciones son particularmente adecuadas para su uso en la prevención del consumo excesivo de un agente terapéutico. En este sentido, la invención también proporciona un procedimiento para impedir el consumo excesivo de un agente terapéutico por parte de un ser humano. El procedimiento comprende incorporar el

agente terapéutico en cualquiera de las composiciones de la invención. Tras la administración de la composición de la invención a la persona, se evita esencialmente la liberación del antagonista en el tracto gastrointestinal durante un período de tiempo superior a 24 horas. Sin embargo, en caso de que una persona manipule las composiciones, la subunidad secuestrante, que es mecánicamente frágil, se romperá y, de esta manera, permitirá que el antagonista se libere. Debido a que la fragilidad mecánica de la subunidad secuestrante es igual a la del agente terapéutico en forma liberable, el antagonista se mezclará con el agente terapéutico de manera que la separación de los dos componentes sea prácticamente imposible.

Se podrá comprender mejor la presente invención y las muchas ventajas de la misma a partir de los siguientes ejemplos, que se proporcionan a modo ilustrativo.

10 **Ejemplos**

Las preparaciones y los experimentos descritos a continuación se realizaron en realidad. Sin embargo, en determinados casos, se expresan en tiempo presente.

Ejemplo 1

Evaluación de las formulaciones

15 **A. Exclusión del aditivo neutralizante de la carga (SLS)**

	RB 380-56	
	Gramos por lote	Porcentaje
Esferas de azúcar con revestimiento de sellado		
Esferas de azúcar	577,9	51,8
Etilcelulosa N50	46,2	4,1
Talco	123,3	11,1
Sebacato de dibutilo	4,6	0,4
Núcleos de naltrexona		
<i>Esferas de azúcar con revestimiento de sellado</i>	<i>(752,0)</i>	<i>(67,4)</i>
HCl de naltrexona	27,2	2,4
Klucel LF	5,2	0,5
Talco	12,8	1,1
Ácido ascórbico	2,8	0,3
Microgránulos de naltrexona		
<i>Núcleos de naltrexona</i>	<i>(800,0)</i>	<i>(71,7)</i>
Eudragit RS	150,0	13,5
Laurilsulfato sódico	0,0	0,0
Talco	150,0	13,5
Sebacato de dibutilo	15,0	1,3
Total	1.115,0	100,0

Procedimiento de preparación:

1. Se disolvieron etilcelulosa y sebacato de dibutilo en etanol, y se dispersó talco en la solución.
2. Se pulverizó la dispersión de 1 sobre esferas de azúcar en un sistema Wurster para formar esferas de azúcar con un revestimiento de sellado.
- 20 3. Se disolvieron Klucel LF y ácido ascórbico en una mezcla 20:80 de agua y etanol. Se dispersó HCl de naltrexona y talco en la solución.
4. Se pulverizó la dispersión de naltrexona de 3 sobre las esferas con revestimiento de sellado de 2 en un sistema Wurster, formándose núcleos de naltrexona.
5. Se disolvieron Eudragit RS y sebacato de dibutilo en etanol, y se dispersó talco en la solución.
- 25 6. Se pulverizó la dispersión de 5 sobre los núcleos de naltrexona de 4 en un sistema Wurster, formándose microgránulos de naltrexona.
7. Se secaron los microgránulos a 50 °C durante 48 horas.
8. Los microgránulos resultantes tenían un espesor del revestimiento de Eudragit RS de 47 µm.

Resultados de la liberación de fármaco

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

Conclusiones: los resultados se muestran en la Figura 1. La exclusión de SLS del revestimiento del microgránulo de naltrexona (Eudragit RS) resultó en una liberación rápida de la naltrexona, con una liberación superior al 90 % en 24 horas.

B. Cantidades variables de SLS (espesor del revestimiento de Eudragit RS de 53 µm)

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

5 Procedimiento de preparación:

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

20 Resultados de la liberación de fármaco

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

Conclusiones: los resultados se muestran en la **Figura 2**. La adición de una pequeña cantidad de SLS (1,6 % p/p en Eudragit RS) produce una neutralización de la carga del Eudragit RS (en teoría, neutralización del 20 %) y ralentiza significativamente la liberación de la naltrexona. Una adición adicional de SLS (3,2 % p/p de Eudragit RS) conduce a una neutralización adicional de la carga de Eudragit RS (en teoría, neutralización del 41 %) y ralentiza drásticamente la liberación de la naltrexona. Sin embargo, una cantidad todavía mayor de SLS (6,3 % p/p de Eudragit RS) produce una liberación superior de naltrexona, posiblemente debido al efecto plastificante del SLS.

5

3. Diferentes niveles de SLS (espesor del revestimiento de Eudragit RS: 65 μm)

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

Procedimiento de preparación:

1. Se disolvieron etilcelulosa, laurilsulfato sódico y sebacato de dibutilo en etanol; después se dispersaron talco y estearato de magnesio en la solución.
2. Se pulverizó la dispersión de 1 sobre esferas de azúcar en un sistema Wurster, formándose esferas de azúcar con revestimiento de sellado.
3. Se disolvió Klucel LF en una mezcla 20:80 de agua y etanol; a continuación, se dispersaron HCl de naltrexona y talco en la solución.
4. A continuación, se pulverizó la dispersión de naltrexona de 3 sobre las esferas de azúcar con capa de sellado de 2 en un sistema Wurster, formándose núcleos de naltrexona.
5. Se disolvieron Eudragit RS, laurilsulfato sódico y sebacato de dibutilo en etanol; seguidamente, se dispersó talco en la solución.
6. Se pulverizó la dispersión de 5 sobre los núcleos de naltrexona de 4 en un sistema Wurster, formándose microgránulos de naltrexona.
7. Se secaron los microgránulos a 50 °C durante de 13 a 16,5 horas.
8. Los microgránulos resultantes tenían un espesor del revestimiento de Eudragit RS de 63 a 67 μm .

10

15

20

Resultados de liberación de fármaco

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

5 *Conclusiones:* los resultados se muestran en la **Figura 3**. Como se ha indicado anteriormente, existe una proporción óptima de SLS a Eudragit RS.

B. Contenido de talco con respecto al polímero Eudragit RS

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

Procedimiento de preparación:

1. Se disuelven etilcelulosa, laurilsulfato sódico y sebacato de dibutilo en etanol; después se dispersaron talco y estearato de magnesio en la solución.
- 10 2. Se pulveriza la dispersión de 1 sobre esferas de azúcar en un sistema Wurster, formándose esferas de azúcar con revestimiento de sellado.
3. Se disuelve Klucel LF en una mezcla 20:80 de agua y etanol. Se dispersa el HCl de naltrexona y el talco en la solución.
- 15 4. Se pulveriza la dispersión de naltrexona de 3 sobre las esferas de azúcar con revestimiento de sellado de 2 en un sistema Wurster, formándose núcleos de naltrexona.
5. Se disuelven Eudragit RS, laurilsulfato sódico y sebacato de dibutilo en etanol. Se dispersa talco en la solución.
6. Se pulveriza la dispersión de 5 sobre los núcleos de naltrexona de 4 en un sistema Wurster, formándose microgránulos de naltrexona.
- 20 7. Se secan los microgránulos a 50 °C durante de 13 a 16,5 horas.
8. Los microgránulos resultantes resultan tener un espesor del revestimiento de Eudragit RS de 63 y 67 µm.

Resultados de liberación de fármaco

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

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

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

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

10 *Procedimiento de preparación:*

1. Se disolvió Klucel LF o HPMC (con o sin ácido cítrico, ácido ascórbico e hidroxianisol butilado) en una mezcla 20:80 de agua y etanol; se dispersaron HCl de naltrexona y talco en la solución.
2. Se pulverizó la dispersión de naltrexona de 1 sobre las esferas de azúcar en un sistema Wurster, formándose núcleos de naltrexona.
3. Se disolvieron Eudragit RS, laurilsulfato sódico y sebacato de dibutilo en etanol; seguidamente, se dispersó talco en la solución.
4. Se pulverizó la dispersión de 3 sobre los núcleos de naltrexona de 2 en un sistema Wurster, formándose microgránulos de naltrexona.
5. Se secaron los microgránulos de naltrexona a 50 °C durante 12 horas (RB 362-28 y RB 362-48) o 65 horas

15

(RB 362-67 y RB 362-65).

6. Los microgránulos resultantes tenían un espesor del revestimiento de Eudragit RS de 85 a 90 µm.

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

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

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

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

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

12.

a. Para RB 362-28, se pulverizó sobre los microgránulos de naltrexona de 5 en un rotor la solución de 8, seguida de la dispersión de 11, formándose núcleos de naltrexona-morfina.

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

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

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

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

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

Resultados de liberación de fármaco:

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

Resultados:

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

Conclusiones: el azúcar tiene un efecto perjudicial sobre la liberación de la NT. El uso de NaCl/HPMC proporciona el perfil de liberación de NT deseado.

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

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

A. Procedimiento de preparación:

1. Se disuelve Klucel LF en una mezcla 20:80 de agua y etanol. Se dispersan HCl de naltrexona y talco en la solución.
- 5 2. Se pulveriza la dispersión de naltrexona de 1 sobre esferas de azúcar (para PI-1460) o Cellets (para PI-1461) en un sistema Wurster, formándose núcleos de naltrexona.
3. Se disuelven Eudragit RS, laurilsulfato sódico y sebacato de dibutilo en etanol. Se dispersa talco en la solución.
4. Se pulveriza la dispersión de 3 sobre núcleos de naltrexona de 2 en un sistema Wurster, formándose microgránulos de naltrexona.
- 10 5. Se secan los microgránulos de naltrexona en un horno a 50 °C durante 12 horas.
6. Los microgránulos resultantes tienen un espesor del revestimiento de Eudragit RS de 90 µm (para PI-1460) y de 60 µm (para PI-1461).
7. Se rellenan cápsulas con los microgránulos.

B. Liberación *in vitro* del fármaco:

- 15 Procedimiento- procedimiento USP de palas a 37 °C y 100 rpm, 1 hora en HCl 0,1 N, después 72 horas en tampón fosfato 0,05 M, pH 7,5
 Resultados - porcentaje de NT liberado a las 73 horas para PI-1460 = 2 %; porcentaje de NT liberado a las 73 horas para PI-1461 = 0 %.

C. Estudio biológico *in vivo*

- 20 Estudio piloto en dos períodos sin ocultación y una sola dosis de 26 sujetos sanos en ayunas:

Período 1: líquido por vía oral que contiene 16 mg de naltrexona (N = 26).
 Período 2: 2 cápsulas de PI-1460 (N = 13) o de PI-1461 (N = 13).

- 25 Se extrajeron muestras de sangre antes de la administración y entre las 0,5 y 72 horas posteriores a la administración, y se analizaron para determinar los niveles de naltrexona y 6-beta-naltrexol en plasma. El límite de cuantificación era de 20,0 pg/ml para la naltrexona y de 0,250 pg/ml para el 6-beta-naltrexol. Los datos se muestran en las **Figuras 7-10**.

Resumen de los resultados farmacocinéticos:

	6-beta-naltrexol			Naltrexona		
	Solución de NTX	2 cápsulas de PI-1460	2 cápsulas de PI-1461	Solución de NTX	2 cápsulas de PI-1460	2 cápsulas de PI-1461
T _{máx} (h)	0,75	43,02	32,01	0,75	24,38 (N = 4)	23,21 (N = 10)
C _{máx} (pg/ml)	24.600	298	834	2.950	22,4 (N = 11)	60,7
AUC _{último} (pg*h/ml)	205.800	10.460	32.530	8.925	200,2 (N = 11)	1.258
AUC _∞ (pg*h/ml)	212.700			9.569 (N = 23)		
Biodisponibilidad relativa respecto a una solución oral:						
Proporción de C _{máx} (cápsula/solución)		1,21 %	3,39 %		0,76 %	2,06 %
Proporción AUC _{último} (cápsula/solución)		5,08 %	15,80 %		2,24 %	14,08 %
N = 26 para la solución, a menos que se indique lo contrario. N = 12 para PI-1460 o PI-1461, a menos que se indique lo contrario.						

D. Conclusión:

- 30 1. Los niveles de 6-beta-naltrexol en plasma proporcionan un indicador más exacto de la biodisponibilidad que los niveles de NT en plasma, debido a sus niveles en plasma más altos y a la mayor sensibilidad analítica.
2. Usando la proporción de AUC_{último} del 6-beta-naltrexol de las cápsulas con respecto a la solución como indicador de la liberación acumulada *in vivo* de la NT, se observó un secuestro significativo de la naltrexona hasta las 72 horas en condiciones de ayunas. Usando los Cellets como núcleos de simiente se observó una liberación tres veces superior *in vivo* de NT en comparación con el azúcar. Sin embargo, los microgránulos de NT usando Cellets resultaron tener un espesor del revestimiento de RS más fino que al usar azúcar (60 µm frente a
- 35

90 µm) debido a que a 60 µm, los microgránulos Cellet de NT tienen un comportamiento de disolución *in vitro* ligeramente mejor que los microgránulos de NT de azúcar de 90µm.

III. Estudio de optimización n.º 1, sulfato de morfina y naltrexona 60 mg/2,4 mg (ALPH-KNT-002)

	PI-1462		PI-1463	
	mg/unidad	Porcentaje	mg/unidad	Porcentaje
<u>Núcleos de naltrexona</u>				
HCl de naltrexona	2,4	0,96	2,4	0,94
Cellets (malla 20-25)	67,1	26,8	59,8	23,4
HPC (Klucel LF)	0,5	0,2	0,5	0,2
Ácido cítrico	0,01	0,0040	0,01	0,004
Ácido ascórbico	0,01	0,0040	0,01	0,004
BHA	0,01	0,0040	0,01	0,004
Talco	1,38	0,6	1,57	0,6
<i>Subtotal</i>	71,4	28,5	64,3	25,1
<u>Microgránulos de naltrexona</u>				
<i>Núcleos de naltrexona</i>	(71,4)	(28,5)	(64,3)	(25,1)
Eudragit RS PO	19,5	7,8	26	10,2
SLS	0,7	0,3	0,9	0,4
DBS	2	0,8	2,6	1,0
Talco	20	8,0	26,6	10,4
<i>Subtotal</i>	113,6	45,4	120,4	47,1
<u>Núcleos de naltrexona-morfina</u>				
<i>Microgránulos de naltrexona</i>	(113,6)	(45,4)	(120,4)	(47,1)
Sulfato de morfina	58,7	23,5	56,3	22,0
Cloruro sódico	16,6	6,6	16,6	6,5
HPMC, 3 mPa·s	13,6	5,4	13,5	5,3
<i>Subtotal</i>	202,5	80,9	206,8	80,8
<u>Microgránulos de naltrexona-morfina</u>				
<i>Núcleos de naltrexona-morfina</i>	(202,5)	(80,9)	(206,8)	(80,8)
Etilcelulosa N50	16	6,4	16,4	6,4
PEG 6000	7,4	3,0	7,6	3,0
Eudragit L100-55	3,5	1,4	3,6	1,4
DEP	3,3	1,3	3,4	1,3
Talco	17,5	7,0	18	7,0
Total	250,2	100,0	255,8	100,0

A. Procedimiento de preparación

- 5 1. Se disuelven Klucel LF, ácido cítrico, ácido ascórbico e hidroxianisol butilado en una mezcla 20:80 de agua y etanol. Se dispersan HCl de naltrexona y talco en la solución.
2. Se pulveriza la dispersión de naltrexona de 1 sobre Cellets en un sistema Wurster, formándose núcleos de naltrexona.
3. Se disuelven Eudragit RS, laurilsulfato sódico y sebacato de dibutilo en etanol. Se dispersa talco en la solución.
- 10 4. Se pulveriza la dispersión de 3 sobre núcleos de naltrexona de 2 en un sistema Wurster, formándose microgránulos de naltrexona.
5. Se secan los microgránulos de naltrexona a 50 °C durante 48 horas.
6. Los microgránulos resultantes **tienen un espesor del revestimiento de Eudragit RS de 60 µm para PI-1462 y de 90 µm para PI-1463.**
- 15 7. Se disuelven cloruro sódico e hipromelosa en agua.
8. Se disuelve hipromelosa en una mezcla 10:90 de agua y etanol. Se dispersa sulfato de morfina en la solución.
9. Se pulveriza la solución de 7, seguida de la dispersión de 8 sobre microgránulos de naltrexona de 5 en un rotor, formándose núcleos de naltrexona-morfina.
- 20 10. Se disuelve etilcelulosa, PEG 6000, Eudragit L100-5 y ftalato de dietilo en etanol. Se dispersa talco en la

solución.

11. Se pulveriza la dispersión de 10 sobre núcleos de naltrexona-morfina de 9, formándose microgránulos de naltrexona- morfina.

12. Se rellenan las cápsulas con los microgránulos.

5 B. Liberación *in vitro* de fármaco

Procedimiento

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

Resultados

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

C. Estudio *in vivo*

15 Se trata de un estudio piloto en un solo período, sin ocultación, y de una sola dosis en el que dos grupos de ocho sujetos recibieron una dosis de PI-1462 o de PI-1463 en ayunas. Se extrajeron muestras de sangre antes de la administración de la dosis y a las 0,5 a 168 horas después de la administración. Los límites de cuantificación son de 4,00 pg/ml para la naltrexona y de 0,250 pg/ml para el 6-beta-naltrexol. Los datos se muestran en las **Figuras 11-12**.

2. Resumen de los parámetros farmacocinéticos

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

3. Conclusiones

- 20 a. Los niveles en plasma de 6-beta-naltrexol proporcionan una indicación más uniforme de la biodisponibilidad que la naltrexona.
- b. Se produce una liberación *in vivo* significativa con ambas formulaciones, como indica la biodisponibilidad relativa basada en las proporciones de AUC_∞. El espesor de capa de 90 μm produce una liberación inferior a la del espesor de 60 μm. Al comparar PI-1463 (opción n.º 1) con PI-1461 (POC), el revestimiento de la capa de liberación sostenida de morfina/NaCl/Kadian sobre el microgránulo de naltrexona provoca un aumento superior al triple de la liberación de NT.
- 25 c. La duración del estudio, de 7 días, permite que el 6-beta-naltrexol vuelva al valor inicial.
- d. Existe una clara correlación *in vitro/in vivo* con respecto a la liberación de NT, usando un sistema tampón convencional. La disolución *in vitro* muestra una liberación de NT del 0 % al final de las 72 horas, pero los datos *in vivo* revelan una liberación significativa de NT.

30

IV. Estudios de optimización n.º 2 y n.º 3. Sulfato de morfina y HCl de naltrexona 60 mg/2,4 mg (20-778-1N y 20-779-1N)

	PI-1465		PI-1466	
	mg/unidad	Porcentaje	mg/unidad	Porcentaje
<u>Esferas de azúcar con revestimiento de sellado</u>				
Esferas de azúcar (malla 20-25)	52,1	16,0	53,1	14,6
Etilcelulosa N50	3,9	1,2	3,98	1,1
Estearato de Mg	1,6	0,5	1,6	0,4
Sebecato de dibutilo	0,4	0,1	0,4	0,1
Talco	10	3,1	10,27	2,8
<i>Subtotal</i>	<i>68,0</i>	<i>20,9</i>	<i>69,4</i>	<i>19,0</i>
<u>Núcleos de naltrexona</u>				
Esferas de azúcar selladas	(68,0)	(20,9)	(69,4)	(19,0)
HCl de naltrexona	2,4	0,74	2,4	0,66
HPC (Klucel LF)	0,5	0,2	0,5	0,1
Ácido cítrico	0,01	0,0031	0,01	0,0027
Ácido ascórbico	0,01	0,0031	0,01	0,0027
Hidroxianisol butilado	0,01	0,0031	0,01	0,0027
Talco	1,4	0,4	1,43	0,4
<i>Subtotal</i>	<i>72,3</i>	<i>22,3</i>	<i>73,7</i>	<i>20,2</i>
<u>Microgránulos de naltrexona</u>				
<i>Núcleos de naltrexona</i>	<i>(144,7)</i>	<i>(44,5)</i>	<i>(147,4)</i>	<i>(40,4)</i>
Eudragit RS PO	25,4	7,8	38,7	10,6
Laurilsulfato sódico	0,9	0,3	1,31	0,4
Sebecato de dibutilo	2,53	0,8	3,87	1,1
Talco	26	8,0	38,7	10,6
<i>Subtotal</i>	<i>199,5</i>	<i>61,4</i>	<i>230,0</i>	<i>63,1</i>
<u>Núcleos de naltrexona-morfina</u>				
<i>Microgránulos de naltrexona</i>	<i>(199,5)</i>	<i>(61,4)</i>	<i>(230,0)</i>	<i>(63,1)</i>
Sulfato de morfina	59,3	18,2	59,5	16,3
Cloruro sódico	17,5	5,4	20,1	5,5
Hipromelosa 2910, 3 mPa·s	14,2	4,4	15,1	4,1
<i>Subtotal</i>	<i>290,5</i>	<i>89,4</i>	<i>324,7</i>	<i>89,0</i>
<u>Microgránulos de naltrexona-morfina</u>				
<i>Núcleos de naltrexona-morfina</i>	<i>(290,5)</i>	<i>(89,4)</i>	<i>(324,7)</i>	<i>(89,0)</i>
Etilcelulosa N50	11,51	3,5	13,1	3,6
Polietilenglicol 6000	5,3	1,6	6,1	1,7
Eudragit L100-55	2,1	0,6	2,85	0,8
Ftalato de dietilo	2,4	0,7	2,8	0,8
Talco	13,23	4,1	15,2	4,2
Total	325,0	100,0	364,8	100,0

A. Procedimiento de preparación

- 5
1. Se disuelven etilcelulosa y sebecato de dibutilo en etanol, seguido de la dispersión de talco y estearato de magnesio en la solución.
 2. Se pulveriza la dispersión de 1 sobre esferas de azúcar en un sistema Wurster, formándose esferas de azúcar con revestimiento de sellado de sellado (espesor del revestimiento de sellado: 25 µm).
 3. Se disuelven Klucel LF, ácido cítrico, ácido ascórbico e hidroxianisol butilado en una mezcla 20:80 de agua y

etanol. Se dispersan HCl de naltrexona y talco en la solución.

4. Se pulveriza la dispersión de naltrexona de 3 sobre esferas de azúcar con revestimiento de sellado de 2 en un sistema Wurster, formándose núcleos de naltrexona.

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

6. Se pulveriza la dispersión de 5 sobre núcleos de naltrexona de 4 en un sistema Wurster, formándose microgránulos de naltrexona.

7. Se secan los microgránulos de naltrexona a 50 °C durante 48 horas.

8. Los microgránulos resultantes tenían un espesor del revestimiento de Eudragit RS de 90 µm para PI-1465 y de 120 µm para PI-1466.

9. Se disuelven cloruro sódico e hipromelosa en agua.

10. Se disuelven hipromelosa en una mezcla 10:90 de agua y etanol. Se dispersa sulfato de morfina en la solución.

11. Se pulveriza la solución de 9, seguido de la dispersión de 10 sobre los microgránulos de naltrexona de 7 en un rotor, formándose núcleos de naltrexona-morfina.

12. Se disuelven etilcelulosa, PEG 6000, Eudragit L100-5 y ftalato de dietilo en etanol. Se dispersa talco en la solución.

13. Se pulveriza la dispersión de 12 sobre núcleos de naltrexona-morfina de 11, formándose microgránulos de naltrexona-morfina.

14. Se rellenan las cápsulas con los microgránulos.

B. Liberación *in vitro* de fármaco

1. Procedimiento

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

Resultados

- porcentaje de NT liberado a las 73 horas para PI-1465 = 1 %;
- porcentaje de NT liberado a las 73 horas para PI-1466 = 0 %.

2. Procedimiento

- procedimiento USP de palas a 37 °C y 100 rpm;
- 72 horas en Triton X-100 al 0,2 %/acetato sódico al 0,2 %/HCl 0,002 N, pH 5,5;
- los datos se muestran en la **Figura 13**.

C. Estudio *in vivo* n.º 1

Estudio piloto en un período, sin ocultación y una sola dosis en el que dos grupos de ocho sujetos recibieron una dosis de PI-1465 o PI-1466 en ayunas. Se extrajeron muestras de sangre antes de la administración de la dosis y de las 0,5 a las 168 horas después de la administración. Los límites de cuantificación eran 4,00 pg/ml para la naltrexona y 0,250 pg/ml para el 6-beta-naltrexol. Los datos se muestran en las **Figuras 14-15**.

2. Resumen de los parámetros farmacocinéticos

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

3. Conclusiones

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

5 b. Los microgránulos de NT Kadian (revestimiento adicional con una capa de liberación sostenida de NaCl/morfina/Kadian sobre microgránulos de naltrexona) resultaron tener una liberación más elevada de naltrexona *in vivo* que los microgránulos de naltrexona solos. PI-1465 que contenía el revestimiento de sellado y el mismo espesor del revestimiento de microgránulo de de naltrexona que PI-1460 de POC sin revestimiento de sellado (90 µm) resultó tener 5 veces más liberación de naltrexona. Incluso un aumento del espesor del
10 revestimiento de los microgránulos de naltrexona a 120 µm (PI-1466) siguió dando el doble de liberación de naltrexona.

D. Estudio *in vivo* n.º 2

Se trata de un estudio en un solo período, sin ocultación, de una sola dosis en el que cuatro grupos de cuatro sujetos sanos recibieron una sola dosis de PI-1465 o de PI-1466 en condiciones de ayunas o de alimentación. Se
15 extrajeron muestras de sangre antes de la administración de la dosis y de las 0,5 a las 168 horas después de la administración. Los límites de cuantificación eran de 4,00 pg/ml para la naltrexona y de 0,250 pg/ml para el 6-beta-naltrexol. Los datos se muestran en las Figuras 16-17.

1. Resumen de los parámetros farmacocinéticos

a. Naltrexona

	PI-1465		PI-1466	
	En ayunas	Alimentado	En ayunas	Alimentado
T _{máx} (h)	72,00	26,67 (N = 3)	60,00 (N = 2)	32,00 (N = 3)
C _{máx} (pg/ml)	107,3	279,3	35,73	262
AUC _{último} (pg*h/ml)	2.825	4.135	1.319	4.611
AUC _∞ (pg*h/ml)	3.593 (N = 1)	6.787 (N = 2)	3.651 (N = 2)	--
T _{1/2} (h)	15,26 (N = 1)	20,98 (N = 2)	24,75 (N = 2)	--
Biodisponibilidad relativa, respecto a una solución oral (ajustada para la dosis)				
Proporción de C _{máx} (ensayo/solución)	3,64 %	9,47 %	1,21 %	8,89 %
Proporción de AUC _{último} (ensayo/solución)	31,65 %	46,33 %	14,78 %	51,66 %
Proporción de AUC _∞ (ensayo/solución)	37,55 %	70,93 %	38,15 %	--
N = 4, a menos que se indique lo contrario.				

20 b. Niveles de 6-beta-naltrexol

	PI-1465		PI-1466	
	En ayunas	Alimentado	En ayunas	Alimentado
T _{máx} (h)	69,00	29,00	69,00	36,00
C _{máx} (pg/ml)	1.280	3.787	873	2.680
AUC _{último} (pg*h/ml)	53.307	120.400	47.140	78.533
AUC _∞ (pg*h/ml)	53.547	122.533	47.920	78.867
T _{1/2} (h)	19,21	18,17	20,69	20,19
Biodisponibilidad relativa, respecto a una solución oral				
Proporción de C _{máx} (ensayo/solución)	5,20 %	15,39 %	3,55 %	10,89 %
Proporción de AUC _{último} (ensayo/solución)	25,90 %	58,50 %	22,91 %	38,16 %
Proporción de AUC _∞ (ensayo/solución)	25,17 %	57,61 %	22,53 %	37,08 %
N = 4, a menos que se indique lo contrario				

2. Conclusiones:

- a. Se produjo un efecto significativo de la alimentación, en el que se redujo el tiempo de retardo y se aumentó la liberación de NT en condiciones de alimentación. Se produjo un aumento del doble de la liberación de NT para PI-1465 y de 1,5 veces para PI-1466 en condiciones de alimentación.
- b. Se observa cierta variabilidad entre los grupos de sujetos. Al comparar PI-1466 en ambos estudios *in vivo*, n.º 1 y n.º 2, aunque se había usado el mismo producto, en condiciones de ayunas, se observó una diferencia del doble en la AUC. Para PI-1465, la AUC fue similar en los dos estudios.

V. Estudio de optimización n.º 4, sulfato de morfina y HCl de naltrexona 60 mg/4,8 mg (20-780-1N)

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

A. Procedimiento de preparación

- 10 1. Se disuelven etilcelulosa y sebacato de dibutilo en etanol, seguidos de la dispersión de talco y estearato de magnesio en la solución.

2. Se pulveriza la dispersión de 1 sobre esferas de azúcar en un sistema Wurster, formándose esferas de azúcar con revestimiento de sellado (espesor del revestimiento de sellado: 50 µm).
3. Se disuelven Klucel LF y ácido ascórbico en una mezcla 20:80 de agua y etanol. Se dispersan HCl de naltrexona y talco en la solución.
- 5 4. Se pulveriza la dispersión de naltrexona de 3 sobre esferas de azúcar con revestimiento de sellado de 2 en un sistema Wurster, formándose núcleos de naltrexona.
5. Se disuelven Eudragit RS, laurilsulfato sódico y sebacato de dibutilo en etanol. Se dispersa talco en la solución.
- 10 6. Se pulveriza la dispersión de 5 sobre núcleos de naltrexona de 4 en un sistema Wurster, formándose microgránulos de naltrexona.
7. Se secan los microgránulos de naltrexona a 50 °C durante 48 horas.
8. Los microgránulos resultantes tienen un espesor del revestimiento de Eudragit RS de 150 µm para PI-1495 y para PI-1496.
9. (Solo para PI-1495) se disuelven cloruro sódico e hipromelosa en agua.
- 15 10. Se disuelve hipromelosa en una mezcla 10:90 de agua y etanol. Se dispersa sulfato de morfina en la solución.
11. (Solo para PI-1495) se pulveriza la solución de 9, seguida de la dispersión de 10 sobre los microgránulos de naltrexona de 7 en un rotor, formándose núcleos de naltrexona-morfina.
- 20 12. (Solo para PI-1496) se pulveriza la dispersión de 10 sobre los microgránulos de naltrexona de 7 en un rotor, formándose núcleos de naltrexona-morfina.
13. Se disuelven etilcelulosa, PEG 6000, Eudragit L100-55 y ftalato de dietilo en etanol. Se dispersa talco en la solución.
14. Se pulveriza la dispersión de 12 sobre núcleos de naltrexona-morfina de 11 o 12, formándose microgránulos de naltrexona-morfina.
- 25 15. Se rellenaron cápsulas con los microgránulos.

B. Liberación *in vitro* de fármaco

1. Procedimiento

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

30 Resultados

- porcentaje de NT liberado tras 73 horas para PI-1495 = 0 %
- porcentaje de NT liberado tras 73 horas para PI-1496 = 0 %

2. Procedimiento

- procedimiento USP de palas a 37 °C y 100 rpm;
- 35 - 72 horas en Triton X-100 al 0,2 %/acetato sódico al 0,2 %/HCl 0,002 N, pH 5,5.

Resultados

- porcentaje de NT liberado tras 73 horas para PI-1495 = 0 %;
- porcentaje de NT liberado tras 73 horas para PI-1496 = 0 %.

C. Estudio *in vivo*

40 Se trata de un estudio piloto en dos períodos, sin ocultación y de una sola dosis en dos grupos de ocho sujetos que recibieron una dosis de PI-1495 o PI-1496. Cada sujeto recibió una secuencia de tratamiento asignada basada en un programa aleatorizado en condiciones de ayunas y de alimentación. Se extrajeron muestras de sangre antes de la administración de las dosis y de las 0,5 a las 168 horas de la administración. Los límites de cuantificación son de 4,00 pg/ml para la naltrexona y de 0,250 pg/ml para el 6-beta-naltrexol. Los datos se muestran en las **Figuras 18-19**.

45 2. Resumen de los parámetros farmacocinéticos

a. Naltrexona

	PI-1495		PI-1496	
	En ayunas	Alimentado	En ayunas	Alimentado
T _{máx} (h)	54,00 (N = 2)	14,34 (N = 3)	55,20 (N = 5)	41,60 (N = 5)
C _{máx} (pg/ml)	8,53	6,32 (N = 7)	24,23 (N = 7)	45,67 (N = 7)
AUC _{último} (pg*h/ml)	100,8	75,9 (N = 7)	500,6 (N = 7)	1.265 (N = 7)
AUC _∞ (pg*h/ml)	--	--	2.105,3 (N = 2)	3.737 (N = 2)
T _{1/2} (h)	--	--	44,56 (N = 2)	33,17 (N = 2)

(continuación)

	PI-1495		PI-1496	
	En ayunas	Alimentado	En ayunas	Alimentado
Biodisponibilidad relativa, respecto a una solución oral (ajustada para la dosis)				
Proporción de C _{máx} (ensayo/solución)	0,29 %	0,21 %	0,82 %	1,55 %
Proporción de AUC _{último} (ensayo/solución)	1,13 %	0,85 %	5,61 %	14,17 %
Proporción de AUC _∞ (ensayo/solución)	--	--	22,0 %	39,1 %
N = 8, a menos que se indique lo contrario.				

b. Niveles de 6-beta-naltrexol

	PI-1495		PI-1496	
	En ayunas	Alimentado	En ayunas	Alimentado
T _{máx} (h)	69,00	41,44 (N = 7)	70,51	67,63
C _{máx} (pg/ml)	116,3	151,7 (N = 7)	303,3	656,7
AUC _{último} (pg*h/ml)	5.043	7.332 (N = 7)	14.653	27.503
AUC _∞ (pg*h/ml)	5.607	8.449 (N = 6)	14.930	27.827
T _{1/2} (h)	20,97	16,69 (N = 7)	16,29	22,59
Biodisponibilidad relativa, respecto a una solución oral (ajustada para la dosis)				
Proporción de C _{máx} (ensayo/solución)	0,47 %	0,62 %	1,23 %	2,67 %
Proporción de AUC _{último} (ensayo/solución)	2,45 %	3,45 %	7,12 %	13,36 %
Proporción de AUC _∞ (ensayo/solución)	2,64 %	3,97 %	7,02 %	13,08 %
N = 8, a menos que se indique lo contrario				

3. Conclusiones

- 5 a. Los microgránulos de NT Kadian con un espesor de revestimiento del microgránulo de naltrexona de 150 μm resultaron tener una liberación de la naltrexona comparable a la de los microgránulos de NT con un espesor de capa de 90 μm. Esta liberación de NT comparable también se podría atribuir a la presencia de un revestimiento de sellado de 50 μm sobre las esferas de azúcar usadas en los microgránulos de NT Kadian.
- 10 b. Se observó un nivel significativo de secuestro de NT, tanto en ayunas (>97 %) como tras la alimentación (>96 %).
- c. Los microgránulos de NT Kadian que contenían cloruro sódico justo encima del revestimiento del microgránulo de naltrexona (PI-1495) resultaron tener la mitad de liberación de naltrexona que el microgránulo de NT Kadian sin cloruro sódico (PI-1496), coincidiendo con los resultados *in vitro*.
- d. Nuevamente se observó un efecto de la comida. Se redujo significativamente el tiempo de retardo.

15 **VI. Estudio de optimización n.º 5, sulfato de morfina y HCl de naltrexona 60 mg/2,4 mg (20-903-AU)**

	PI-1510	
	mg/unidad	Porcentaje
Esferas de azúcar selladas		
Esferas de azúcar (malla n.º 25-30)	39,9	12,2
Etilcelulosa N50	6,5	2,0
Estearato de Mg	2,6	0,8
DBS	0,7	0,2
Talco	16,7	5,1
<i>Subtotal</i>	66,4	20,3
Núcleos de naltrexona		
Esferas de azúcar selladas	(66,4)	(20,3)

(continuación)

	PI-1510	
	mg/unidad	Porcentaje
HCl de naltrexona	2,4	0,73
HPC (Klucel LF)	0,5	0,1
Ácido ascórbico	0,2	0,1
Talco	1,1	0,4
<i>Subtotal</i>	70,6	21,6
Microgránulos de naltrexona		
<i>Núcleos de naltrexona</i>	(70,6)	(21,6)
Eudragit RS PO	53,0	16,2
SLS	1,8	0,6
DBS	5,3	1,6
Talco	53,0	16,2
<i>Subtotal</i>	183,7	56,2
Núcleos de naltrexona-morfina		
<i>Microgránulos de naltrexona</i>	(183,7)	(56,2)
Sulfato de morfina	60,1	18,4
Cloruro sódico	12,5	3,8
HPC (Klucel LF)	6,2	1,9
<i>Subtotal</i>	262,4	80,2
Microgránulos de naltrexona-morfina		
<i>Núcleos de naltrexona-morfina</i>	(262,4)	(80,2)
Etilcelulosa N50	22,9	7,0
PEG 6000	10,6	3,2
Eudragit L100-55	5,0	1,5
DEP	4,7	1,5
Talco	21,5	6,6
Total	327,1	100,0

B. Procedimiento de preparación

1. Se disuelven etilcelulosa y sebacato de dibutilo en etanol, seguidos de la dispersión de talco y estearato de magnesio en la solución.
- 5 2. Se pulveriza la dispersión de 1 sobre esferas de azúcar en un sistema Wurster, formándose esferas de azúcar con revestimiento de sellado (espesor del revestimiento de sellado: 50 µm).
3. Se disuelven Klucel LF y ácido ascórbico en una mezcla 20:80 de agua y etanol. Se dispersan HCl de naltrexona y talco en la solución.
- 10 4. Se pulveriza la dispersión de naltrexona de 3 sobre esferas de azúcar con revestimiento de sellado de 2 en un sistema Wurster, formándose núcleos de naltrexona.
5. Se disuelven Eudragit RS, laurilsulfato sódico y sebacato de dibutilo en etanol. Se dispersa talco en la solución.
6. Se pulveriza la dispersión de 5 sobre núcleos de naltrexona de 4 en un sistema Wurster, formándose microgránulos de naltrexona.
- 15 7. Se secan los microgránulos de naltrexona a 50 °C durante 48 horas.
8. Los microgránulos resultantes tienen un espesor del revestimiento de Eudragit RS de 150 µm.
9. Se disuelven cloruro sódico e hipromelosa en agua.
10. Se disuelven hipromelosa en una mezcla 10:90 de agua y etanol. Se dispersa sulfato de morfina en la solución.
- 20 11. Se pulveriza la solución de 9, seguido de la dispersión de 10 sobre los microgránulos de naltrexona de 7 en un rotor, formándose núcleos de naltrexona-morfina.
12. Se disuelven etilcelulosa, PEG 6000, Eudragit L100-55 y ftalato de dietilo en etanol. Se dispersa talco en la solución.
- 25 13. Se pulveriza la dispersión de 12 sobre núcleos de naltrexona-morfina de 11 o 12, formándose microgránulos de naltrexona-morfina.
14. Se rellenan cápsulas con los microgránulos.

B. Liberación *in vitro* de fármaco

1. Procedimiento
 - procedimiento USP de palas a 37 °C y 100 rpm;
 - 30 - 1 hora en HCl 0,1 N, seguido de 72 horas en tampón fosfato 0,05 M, pH 7,5.

Resultados

- porcentaje de NT liberado tras 73 horas = 0 %.

2. Procedimiento

- procedimiento USP de palas a 37 °C y 100 rpm;
- 5 - 72 horas en Triton X-100 al 0,2 %/acetato sódico al 0,2 %/HCl 0,002 N, pH 5,5.

Resultados

- porcentaje de NT liberado tras 73 horas = 0 %.

C. Estudio *in vivo*

10 Se trata de un estudio en dos períodos, sin ocultación, de una sola dosis en el que se asignaron aleatoriamente ocho sujetos para recibir una dosis de PI-1510 en condiciones de ayunas o de alimentación durante el Período de estudio 1 y, como alternativa, en ayunas o alimentación durante el Período de estudio 2. Se extrajeron muestras de sangre antes de la administración de la dosis y de 0,5 a 168 horas después de la administración. Los límites de cuantificación eran 4,00 pg/ml para la naltrexona y 0,250 pg/ml para el 6-beta-naltrexol. Los datos se muestran en las **Figuras 20 y 21**.

15 2. Resumen de los parámetros farmacocinéticos

a. Niveles de 6-beta-naltrexol

	PI-1510	
	En ayunas	Con alimentación
T _{máx} (h)	45,00 (N = 6)	57,29 (N = 7)
C _{máx} (pg/ml)	16,1	25,0
AUC _{último} (pg*h/ml)	609,2	1.057
AUC _∞ (pg*h/ml)	1.233	1.431 (N = 6)
T _{1/2} (h)	17,36	17,48 (N = 6)
Biodisponibilidad relativa, respecto a una solución oral (ajustada para la dosis)		
Proporción de C _{máx} (ensayo/solución)	0,44 %	0,68 %
Proporción AUC _{último} (ensayo/solución)	1,97 %	3,42 %
Proporción AUC _∞ (ensayo/solución)	3,86 %	4,49 %
N = 8, a menos que se indique lo contrario		

3. Conclusiones

- a. PI-1510 y PI-1495 son comparables. La reducción de la carga de naltrexona en los microgránulos (del 1,5 % en PI-1495 al 0,7 % en PI-1510) no parece afectar a la liberación de NT.
- 20 b. Se observó un nivel significativo de secuestro de NT, tanto en ayunas (>96 %) como tras la alimentación (>95 %).
- c. El efecto de la comida observado fue modesto en términos de liberación total de NT. Sin embargo, el tiempo de retardo se redujo significativamente en presencia de comida. En algunos sujetos se observaron múltiples picos de liberación.

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

BA (C_{máx}) = biodisponibilidad relativa basada en la C_{máx} = proporción, ajustada para la dosis, de la C_{máx} (microgránulo de NT/KNT) con respecto a la C_{máx} (solución de NT);

BA (AUC_{último}) = biodisponibilidad relativa basada en la AUC_{último} = proporción, ajustada para la dosis, de AUC_{último} (microgránulo de NT/KNT) con respecto a AU;

30 BA (AUC_∞) = biodisponibilidad relativa basada en la AUC_∞ = proporción, ajustada para la dosis, de AUC_∞ (microgránulo de NT/KNT).

La liberación acumulada *in vivo* total de NT se puede extrapolar a partir de los cálculos de BA (AUC_∞) de los niveles en plasma de 6-beta-Naltrexol.

	BA (Cmáx) (%)	BA (AUC _{último}) (%)	BA (AUC _∞) (%)
POC			
PI-1460 en ayunas			
Media ± DT	1,2 ± 0,9	5,1 ± 3,1	
Intervalo	0,32 - 2,99	1,92 - 10,65	
PI-1461 en ayunas			
Media ± DT	3,1 ± 2,4	15,8 ± 11,9	
Intervalo	0,7 - 10,3	2,8 - 49,2	
OPTIM. n.º 1			
PI-1462 en ayunas			
Media ± DT	9,5 ± 2,8	54,6 ± 21,0	53,4 ± 20,6
Intervalo	5,7 - 13,0	26,3 - 86,3	25,6 - 84,4
PI-1463 en ayunas			
Media ± DT	7,7 ± 3,7	36,1 ± 18,2	35,0 ± 17,7
Intervalo	0,8 - 12,4	3,9 - 59,2	3,8 - 57,3
OPTIM. n.º 2 y n.º 3			
PI-1465			
Ayunas 1			
Media ± DT	4,3 ± 6,2	26,6 ± 35,4	26,4 ± 35,0
Intervalo	0,1 - 18,6	0,1 - 111,6	0,1 - 110,5
Ayunas 2			
Media ± DT	5,2 ± 3,9	25,9 ± 15,7	25,2 ± 15,2
Intervalo	1,8 - 10,5	9,6 - 41,5	9,4 - 40,2
Alimentación			
Media ± DT	15,4 ± 12,5	58,5 ± 34,6	57,6 ± 34,4
Intervalo	1,4 - 31,2	11,9 - 90,6	11,5 - 90,6
	BA (Cmáx) (%)	BA (AUC _{último}) (%)	BA (AUC _∞) (%)
OPTIM. n.º 2 y n.º 3			
PI-1466			
Ayunas 1			
Media ± DT	2,0 ± 2,3	11,4 ± 11,8	11,3 ± 11,4
Intervalo	0,2 - 5,9	1,1 - 30,0	11,1 - 29,1
Ayunas 2			
Media ± DT	3,6 ± 3,9	22,9 ± 25,6	22,5 ± 24,9
Intervalo	0,5 - 8,6	1,8 - 57,4	1,8 - 56,1
Alimentación			
Media ± DT	10,9 ± 12,7	38,2 ± 40,0	37,1 ± 38,9
Intervalo	0,3 - 28,5	1,7 - 90,3	1,6 - 87,7
OPTIM. n.º 4			
PI-1495			
Ayunas			
Media ± DT	0,5 ± 0,5	2,5 ± 2,3	2,6 ± 2,4
Intervalo	0,1 - 1,4	5,9 - 0,3	0,3 - 5,7

(continuación)

OPTIM. n.º 4			
PI-1495			
Alimentación			
Media ± DT	3,0 ± 6,7	10,2 ± 19,4	11,3 ± 20,0
Intervalo	0,1 - 19,4	0,2 - 57,0	0,2 - 55,4
Alimentación (-sujeto 1)			
Media ± DT	0,6 ± 0,9	3,6 ± 4,9	4,0 ± 5,0
Intervalo	0,1 - 2,5	0,2 - 13,8	0,2 - 13,4
PI-1496			
Ayunas			
Media ± DT	1,2 ± 0,9	7,1 ± 4,6	7,0 ± 4,6
Intervalo	0,1 - 2,7	0,6 - 14,2	0,6 - 14,5
Alimentación			
Media ± DT	2,7 ± 2,9	13,4 ± 12,6	13,1 ± 12,3
Intervalo	0,1 - 7,6	0,1 - 31,6	0,4 - 30,7
OPTIM. n.º 5			
PI-1510			
Ayunas			
Media	0,4	2,0	3,9
Alimentación	0,7	3,4	4,5
Media			

Aunque la presente invención se ha descrito en cuanto a las realizaciones preferidas, se ha de entender que el experto en la materia realizará variaciones y modificaciones. Por lo tanto, se pretende que las reivindicaciones adjuntas comprendan la totalidad de dichas variaciones equivalentes, que se encuentran dentro del alcance de la invención según lo reivindicado.

5

Párrafos de la invención

1. Una composición farmacéutica de múltiples capas que comprende un agonista y un antagonista del mismo, en la que el agonista y el antagonista no están en contacto entre sí en la forma intacta de la composición, en la que el agonista se libera esencialmente y el antagonista queda esencialmente secuestrado tras la administración a un ser humano.

10

2. Una composición farmacéutica del párrafo 1, en la que el agonista y el antagonista están separados entre sí por un revestimiento de sellado que comprende un polímero secuestrante.

3. Una composición farmacéutica del párrafo 2, en la que el revestimiento de sellado comprende un aditivo potenciador de la hidrofobicidad del polímero secuestrante.

15

4. Una composición farmacéutica del párrafo 2, en la que el revestimiento de sellado comprende además un aditivo neutralizante de la carga.

5. Una composición farmacéutica del párrafo 1, en la que el agonista y el antagonista están separados entre sí por un revestimiento de sellado que comprende un polímero secuestrante, un aditivo potenciador de la hidrofobicidad del polímero secuestrante y un aditivo neutralizante de la carga.

20

6. Una composición farmacéutica de uno cualquiera de los párrafos 2-5, en la que el polímero secuestrante es Eudragit® RS.

7. Una composición farmacéutica de los párrafos 3, 5 o 6, en la que el aditivo potenciador de la hidrofobicidad del polímero secuestrante es talco.

25

8. Una composición farmacéutica de los párrafos 4, 5 o 6, en la que el aditivo neutralizante de la carga es laurilsulfato de sodio.

9. Una composición farmacéutica de uno cualquiera de los párrafos 1-8, en la que la composición comprende al menos una primera capa que comprende un agonista y una segunda capa que comprende un antagonista del mismo, y, en la que la primera y la segunda capa están separadas físicamente entre sí por una tercera capa.

10. Una composición farmacéutica del párrafo 9, en la que la primera capa es externa a la segunda capa.
11. Una composición farmacéutica del párrafo 9 o 10, en la que la tercera capa incluye al menos un polímero secuestrante y, opcionalmente, incluye un aditivo potenciador de la hidrofobicidad del polímero secuestrante, un aditivo neutralizante de la carga, o ambos, y, en la que la proporción en peso del aditivo potenciador de la hidrofobicidad del polímero secuestrante o del aditivo neutralizante de la carga con respecto al polímero secuestrante en la tercera capa es tal que no se libera más del 10 % del antagonista de la composición, según lo determinado usando el procedimiento de palas USP a 37 °C, 100 rpm, con incubación en un tampón que contiene un tensioactivo.
12. Una composición farmacéutica del párrafo 9 o 10, en la que la tercera capa incluye al menos un polímero secuestrante y, opcionalmente, incluye un aditivo potenciador de la hidrofobicidad del polímero secuestrante, un aditivo neutralizante de la carga, o ambos, en la que la proporción en peso del aditivo potenciador de la hidrofobicidad del polímero secuestrante o del aditivo neutralizante de la carga con respecto al polímero secuestrante en la tercera capa es tal que no se libera más del aproximadamente 10 % del antagonista de la composición *in vivo* tras la administración a un paciente.
13. Una composición farmacéutica del párrafo 9 o 10, en la que la tercera capa incluye al menos un polímero secuestrante y, opcionalmente, incluye un aditivo potenciador de la hidrofobicidad del polímero secuestrante, un aditivo neutralizante de la carga, o ambos, en la que la proporción en peso del aditivo potenciador de la hidrofobicidad del polímero secuestrante o del aditivo neutralizante de la carga con respecto al polímero secuestrante en la tercera capa es tal que no se libera más del aproximadamente 10 % del antagonista de la composición *in vivo* tras la administración a un paciente según lo determinado mediante la medición de los niveles de 6-beta-naltrexol en plasma.
14. Una composición farmacéutica de uno cualquiera de los párrafos 9 o 10, en la que la tercera capa incluye al menos un polímero secuestrante y, opcionalmente, incluye un aditivo potenciador de la hidrofobicidad del polímero secuestrante, un aditivo neutralizante de la carga, o ambos, en la que la proporción en peso del aditivo potenciador de la hidrofobicidad del polímero secuestrante o del aditivo neutralizante de la carga con respecto al polímero secuestrante en la tercera capa es tal que no se libera más del aproximadamente 10 % del antagonista de la composición *in vivo* tras la administración a un paciente en ayunas.
15. Una composición farmacéutica de uno cualquiera de los párrafos 9-14, en la que la tercera capa comprende un polímero secuestrante y un aditivo neutralizante de la carga presentes a menos del aproximadamente 4 % en base peso/peso con respecto al polímero secuestrante.
16. Una composición farmacéutica de uno cualquiera de los párrafos 9-15, en la que la tercera capa comprende un polímero secuestrante y un aditivo potenciador de la hidrofobicidad del polímero secuestrante presentes a una proporción de aproximadamente 1:1 en base peso/peso con respecto a el polímero secuestrante.
17. Una composición farmacéutica de uno cualquiera de los párrafos 9-16, en la que la tercera capa comprende un polímero secuestrante, un aditivo neutralizante de la carga y un aditivo potenciador de la hidrofobicidad del polímero secuestrante, en la que el aditivo neutralizante de la carga está presente a menos del aproximadamente 4 % en base peso/peso con respecto a el polímero secuestrante, y el aditivo potenciador de la hidrofobicidad del polímero secuestrante está presente a una proporción de aproximadamente 1:1 en base peso/peso con respecto al polímero secuestrante.
18. Una composición farmacéutica de uno cualquiera de los párrafos 9-17, en la que la tercera capa comprende el aditivo neutralizante de la carga laurilsulfato de sodio a menos del aproximadamente 4 % en base peso/peso con respecto al primer polímero secuestrante.
19. Una composición farmacéutica de uno cualquiera de los párrafos 9-18, en la que la tercera capa comprende el aditivo potenciador de la hidrofobicidad del polímero secuestrante talco a una proporción de aproximadamente 1:1 en base peso/peso con respecto al polímero secuestrante.
20. Una composición farmacéutica de uno cualquiera de los párrafos 9-19 que comprende además un agente regulador de la presión osmótica en la primera capa.
21. Una composición farmacéutica del párrafo 20, en la que el agente regulador de la presión osmótica es cloruro sódico.
22. Una composición farmacéutica de uno cualquiera de los párrafos 1-21 que comprende además un vehículo de liberación sostenida que confiere propiedades de liberación sostenida al agonista.
23. Una composición farmacéutica del párrafo 22, en la que el vehículo de liberación sostenida es Eudragit L 100-55.

24. Una composición farmacéutica que comprende un antagonista en contacto directo con un revestimiento de sellado, un agonista en contacto directo con el revestimiento de sellado y un polímero secuestrante, pero no el antagonista, en la que el antagonista y el agonista están presentes dentro de una sola unidad farmacéutica de múltiples capas.
- 5 25. Una composición farmacéutica que comprende una unidad de dosificación farmacéutica que consiste esencialmente en una perla de múltiples capas que comprende un antagonista y un agonista que no están en contacto directo entre sí.
26. Una composición farmacéutica que comprende una pluralidad de unidades farmacéuticamente activas, en la que cada unidad comprende un antagonista, un agonista, un revestimiento de sellado y un polímero secuestrante, en la que el antagonista y el agonista no están en contacto directo entre sí.
- 10 27. Una composición farmacéutica que comprende un material de soporte farmacéuticamente inerte, un antagonista en contacto directo con el material de soporte, un revestimiento de sellado en contacto directo con el antagonista y un agonista, y un polímero secuestrante en contacto directo con el agonista.
28. Una composición farmacéutica que comprende un antagonista unido indirectamente y de manera fija a un agonista, de modo que la ruptura física de la forma de dosificación intacta hace que el antagonista y el agonista se mezclen entre sí.
- 15 29. Una composición farmacéutica de uno cualquiera de los párrafos 2-24 y 26, en la que un aditivo neutralizante de la carga está mezclado con el polímero secuestrante en una cantidad suficiente para reducir la cantidad de antagonista liberado de la composición *in vivo*.
- 20 30. Una composición farmacéutica del párrafo 29, en la que el aditivo neutralizante de la carga es laurilsulfato de sodio.
31. La composición farmacéutica del párrafo 31, en la que la cantidad de aditivo neutralizante de la carga con respecto a la cantidad de polímero secuestrante en base peso/peso es del aproximadamente 1 %, aproximadamente 1,5 %, aproximadamente 2 %, aproximadamente 2,5 %, aproximadamente 3 %, aproximadamente 3,5 %, aproximadamente 4 %, aproximadamente 4,5 %, aproximadamente 5 %, aproximadamente 5,5 %, aproximadamente 1-2 %, aproximadamente 2-3 %, aproximadamente 3-4 % o aproximadamente 4-5 %.
- 25 32. La composición farmacéutica del párrafo 31, en la que la cantidad de aditivo neutralizante de la carga con respecto a la cantidad de polímero secuestrante es aproximadamente del 1 al aproximadamente 3 %.
- 30 33. La composición farmacéutica del párrafo 31, en la que la cantidad de aditivo neutralizante de la carga con respecto a la cantidad de polímero secuestrante es del aproximadamente 3,2 %.
34. La composición farmacéutica del párrafo 31, en la que la cantidad de aditivo neutralizante de la carga con respecto a la cantidad de polímero secuestrante es del aproximadamente 3,4 %.
- 35 35. La composición farmacéutica de uno cualquiera de los párrafos 1-34 que comprende además un aditivo potenciador de la hidrofobicidad del polímero secuestrante en una cantidad suficiente para reducir la cantidad de antagonista liberado de la composición *in vivo*.
36. La composición farmacéutica del párrafo 35, en la que el aditivo potenciador de la hidrofobicidad del polímero secuestrante está presente a más del aproximadamente 66 % y menos del aproximadamente 150 % de la cantidad de polímero secuestrante en base peso/peso.
- 40 37. La composición farmacéutica del párrafo 35, en la que el aditivo potenciador de la hidrofobicidad del polímero secuestrante está presente aproximadamente a la misma cantidad que el polímero secuestrante en base peso/peso.
38. La composición farmacéutica de uno cualquiera de los párrafos 35-37, en la que el aditivo potenciador de la hidrofobicidad del polímero secuestrante es talco.
- 45 39. La composición farmacéutica de uno cualquiera de los párrafos 2-24 y 26, en la que tanto el aditivo neutralizante de la carga como un aditivo potenciador de la hidrofobicidad del polímero secuestrante están presentes en una cantidad suficiente para reducir la cantidad de antagonista liberada de la composición *in vivo*.
40. La composición farmacéutica de uno cualquiera de los párrafos 1-39, en la que el polímero secuestrante comprende Eudragit RS.
- 50 41. La composición farmacéutica de uno cualquiera de los párrafos 1-40, en la que el agonista está en forma de liberación controlada.

42. La composición farmacéutica del párrafo 41, en la que el agonista está en contacto con un polímero secuestrante.
43. La composición farmacéutica de uno cualquiera de los párrafos 1-42, en la que el antagonista no se libera esencialmente *in vivo* tras la administración a un paciente.
- 5 44. La composición farmacéutica de uno cualquiera de los párrafos 1-42, en la que el antagonista no se libera esencialmente *in vivo* tras la administración a un paciente en ayunas.
45. La composición farmacéutica del párrafo 43 o 44, en la que se libera menos del aproximadamente 10 % del antagonista.
- 10 46. La composición farmacéutica del párrafo 43 o 44, en la que se libera menos del aproximadamente 5 % del antagonista.
47. La composición farmacéutica del párrafo 43 o 44, en la que se libera menos del aproximadamente 3 % del antagonista.
48. La composición farmacéutica del párrafo 43 o 44, en la que la liberación del antagonista se determina midiendo los niveles de naltrexona en plasma.
- 15 49. La composición farmacéutica del párrafo 43 o 44, en la que la liberación del antagonista se determina midiendo los niveles de 6-beta-naltrexol en plasma.
50. La composición farmacéutica de uno cualquiera de los párrafos 1-49, en la que el antagonista es un antagonista de opioides.
- 20 51. La composición farmacéutica del párrafo 50, en la que el antagonista de opioides se selecciona del grupo que consiste en naltrexona, naloxona, nalmeveno, ciclazacina y levalorfan.
52. La composición farmacéutica del párrafo 51, en la que el antagonista de opioides es naltrexona.
53. La composición farmacéutica de uno cualquiera de los párrafos 1-52, en la que el agonista es un agonista de opioides.
- 25 54. La composición farmacéutica del párrafo 53, en la que el agonista de opioides se selecciona del grupo que consiste en morfina, hidromorfona, hidrocodona y oxycodona.
55. La composición farmacéutica del párrafo 54, en la que el agonista de opioides es morfina.
56. Un procedimiento de correlación de la cantidad de naltrexona liberada desde una composición farmacéutica que comprende naltrexona mediante la medición de los niveles de de 6-beta-naltrexol en plasma.
- 30 57. Un procedimiento de medición de la cantidad de antagonista o derivado del mismo en una muestra biológica, habiendo sido liberado el antagonista o el derivado desde una composición farmacéutica *in vivo*, procedimiento que comprende el procedimiento de palas USP a 37 °C, 100 rpm, pero que comprende además la incubación en un tampón que contiene un tensioactivo.
58. El procedimiento del párrafo 57, en el que el tensioactivo es Triton X-100.
- 35 59. El procedimiento del párrafo 58, en el que el tensioactivo es Triton X-100 al 0,2 %, acetato de sodio al 0,2 %, HCl 0,002 N, pH 5,5.
60. El procedimiento de uno cualquiera de los párrafos 56-59, en el que el antagonista o derivado es naltrexona o 6-beta-naltrexol.
61. El procedimiento del párrafo 60, en el que el derivado es 6-beta-naltrexol.
- 40 62. Un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica que comprende adherir un antagonista a un material de soporte farmacéuticamente inerte, revestir el antagonista con un revestimiento de sellado, revestir el revestimiento de sellado con un agonista y revestir el agonista con un polímero secuestrante.
63. El procedimiento del párrafo 62, en el que el polímero secuestrante proporciona una función de liberación controlada con respecto al agonista.
- 45 64. Un procedimiento de fabricación de una composición farmacéutica de uno cualquiera de los párrafos 1-56, en el que: se aplica un antagonista a un material de núcleo inerte para formar una capa interna; a continuación, se aplica un revestimiento de sellado sobre la capa interna; y luego se aplica una composición que comprende un agonista sobre el revestimiento de sellado.

65. El procedimiento del párrafo 64, en el que se aplica una capa adicional que contiene un agente de bloqueo sobre la capa de agente activo.
66. El procedimiento del párrafo 64, en el que el núcleo es hidrosoluble.
- 5 67. Una composición farmacéutica de múltiples capas que comprende un agonista y un antagonista en distintas capas de la composición, en la que al menos el 90 % del antagonista queda secuestrado durante al menos las 24 horas siguientes a la administración a un ser humano.
68. Una composición farmacéutica de múltiples capas que comprende un agonista y un antagonista en distintas capas de la composición, en la que al menos el 95 % del antagonista queda secuestrado durante al menos las 24 horas siguientes a la administración a un ser humano.
- 10 69. La composición de cualquiera de los párrafos 67 o 68, en la que el antagonista es un antagonista de opioides.
70. La composición del párrafo 69, en la que el antagonista se selecciona del grupo que consiste en naltrexona, naloxona, nalmeveno, ciclazacina, levalorfanol, derivados o complejos de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 15 71. La composición del párrafo 70, en la que el antagonista es naltrexona.
72. La composición de cualquiera de los párrafos 67 o 68, en la que el agonista es un opioide.
73. La composición del párrafo 72, en la que el opioide se selecciona del grupo que consiste en alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, benzitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, ciclazocina, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, dihidrocodeína, dihidroetorfina, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, dioxafetil-butirato, dipipanona, eptazocina, etoheptacina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, etorfina, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levalorfanol, levorfanol, levofenacilmorfano, lofantano, meperidina, meptazina, metazocina, metadona, metopón, morfina, morfina, morfina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, opio, oxycodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenazocina, fenomorfanol, fenoperidina, piminodina, piritramida, profectacina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanilo, tramadol, tilidina, derivados de los mismos, complejos de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 20 74. La composición del párrafo 73, en la que el agonista es morfina.
75. La composición de cualquiera de los párrafos 67 o 68, en la que el antagonista es antagonista de opioides y el agonista es un opioide.
- 30 76. La composición del párrafo 75, en la que el antagonista es naltrexona y el agonista es morfina.
77. Una composición farmacéutica que comprende naltrexona en una subunidad secuestrante y morfina en contacto con la subunidad, pero no con la naltrexona, en la que la administración de la composición a un ser humano produce la liberación de esencialmente toda la morfina de la composición, pero menos del 10 % de la naltrexona de la composición en las 24 horas siguientes a la administración.
- 35 78. Una composición farmacéutica que comprende naltrexona en una subunidad secuestrante y morfina en contacto con la subunidad, pero no con la naltrexona, en la que la administración de la composición a un ser humano produce la liberación de esencialmente toda la morfina de la composición, pero menos del 5 % de la naltrexona de la composición en las 24 horas siguientes a la administración.
- 40 79. La composición farmacéutica de cualquiera de los párrafos 77 o 78, en la que la liberación de naltrexona se determina mediante la medición de la cantidad de 6-beta-naltrexona en el plasma del ser humano.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende:
 - un núcleo hidrosoluble;
 - una primera capa que comprende un agonista de opioides seleccionado entre morfina, oxycodona, hidrocodona, hidromorfona, dihidrocodeína, codeína, dihidromorfina o buprenorfina, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o combinaciones de las mismas;
 - una segunda capa que comprende un antagonista de opioides seleccionado entre naltrexona, naloxona, nalmeveno, ciclazacina, levalorfan o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o combinaciones de los mismos, siendo la primera capa externa a la segunda capa;
 - una tercera capa que separa la primera y la segunda capa que comprende un polímero secuestrante, un tensioactivo neutralizante de la carga y talco; y, opcionalmente, una cuarta capa inmediatamente debajo de la primera capa que comprende un agente de regulación de la presión osmótica seleccionado entre hidroxipropilmetilcelulosa, y cloruro, bromuro y yoduro de sodio, o combinaciones de los mismos.
2. Una composición farmacéutica según lo reivindicado en la reivindicación 1, en la que el antagonista de opioides es naltrexona.
3. Una composición farmacéutica según lo reivindicado en las reivindicaciones 1 o 2, en la que el agonista de opioides es morfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
4. Una composición farmacéutica según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el polímero secuestrante es Eudragit® RS.
5. Una composición farmacéutica según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el tensioactivo neutralizante de la carga es laurilsulfato de sodio.
6. Una composición farmacéutica según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el tensioactivo neutralizante de la carga está presente a menos del 4 % en base peso/peso con respecto al polímero secuestrante.
7. Una composición farmacéutica según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el polímero secuestrante y el talco están presentes a una proporción de 1:1 en una base peso/peso.
8. Una composición farmacéutica según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el agente de regulación de la presión osmótica es cloruro de sodio.
9. Una composición farmacéutica según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que la cantidad de laurilsulfato de sodio con respecto a la cantidad de polímero secuestrante en una base peso/peso es del 1 % al 5 %.
10. Una composición farmacéutica según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que el talco está en una cantidad suficiente para reducir la cantidad del antagonista de opioides liberada de la composición *in vivo*, siendo superior al 66 % e inferior al 150 % de la cantidad de polímero secuestrante en una base peso/peso, por ejemplo, en la que el talco está presente a la misma cantidad que el polímero secuestrante en una base peso/peso.
11. Una composición farmacéutica según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que al menos el 95 % del antagonista de opioides es secuestrado durante al menos 24 horas después de la administración a un ser humano.
12. Un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica según lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, procedimiento que comprende adherir el antagonista de opioides a un material de soporte farmacéuticamente inerte, revestir el antagonista de opioides con un revestimiento de sellado, revestir el revestimiento de sellado con el agonista de opioides y revestir el agonista de opioides con un tensioactivo de polímero secuestrante y talco, para proporcionar una función de liberación controlada con respecto al agonista de opioides.
13. Un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica según lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, procedimiento que comprende aplicar un antagonista de opioides en un material de núcleo inerte para formar una capa interior; aplicar luego un revestimiento de sellado sobre la capa interior; y aplicar después una composición que comprende un agonista de opioides sobre el revestimiento de sellado, opcionalmente, en el que la capa adicional que contiene un talco se aplica sobre la capa de agonista de opioides.
14. Una composición farmacéutica según lo reivindicado en las reivindicaciones 1 a 11, en la que está presente dicha cuarta capa.

FIGURA 1

Liberación de NT de microgránulos recubiertos de Eudragit RS sin SLS

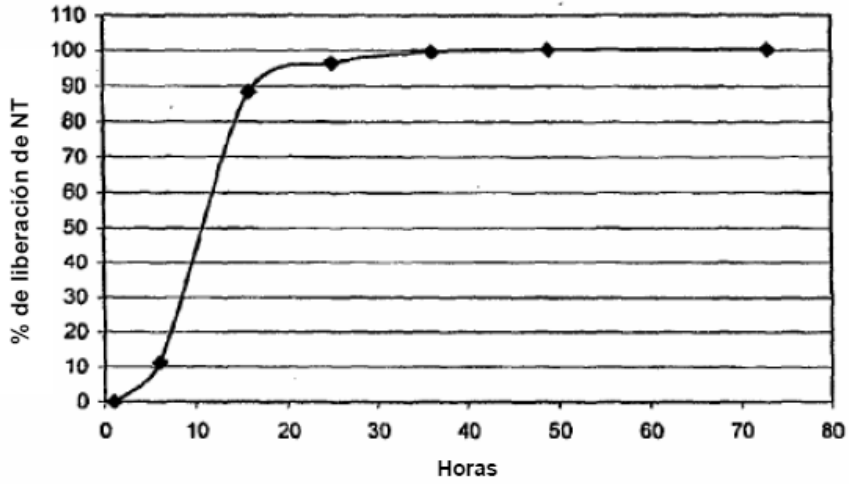


FIGURA 2

Efecto de niveles de SLS en el recubrimiento de Eudragit RS sobre la liberación de la Naltrexona (NT)

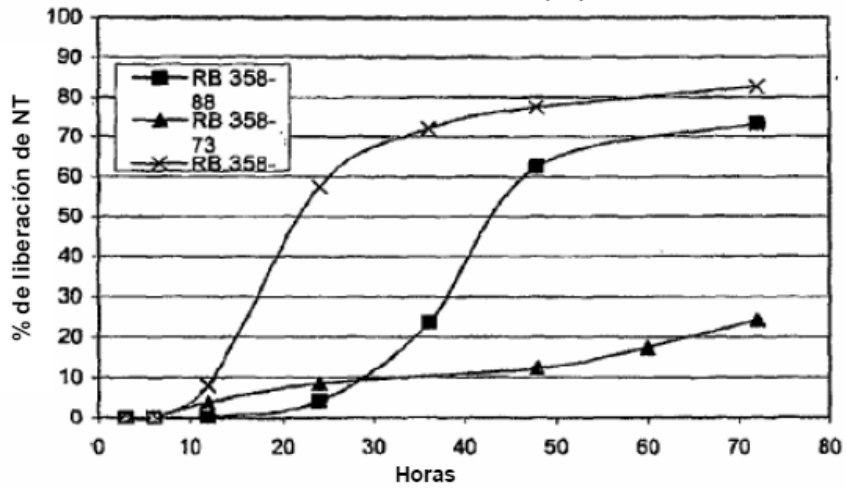


FIGURA 3

Efecto de niveles de SLS en el recubrimiento de Eudragit RS sobre la liberación de NT

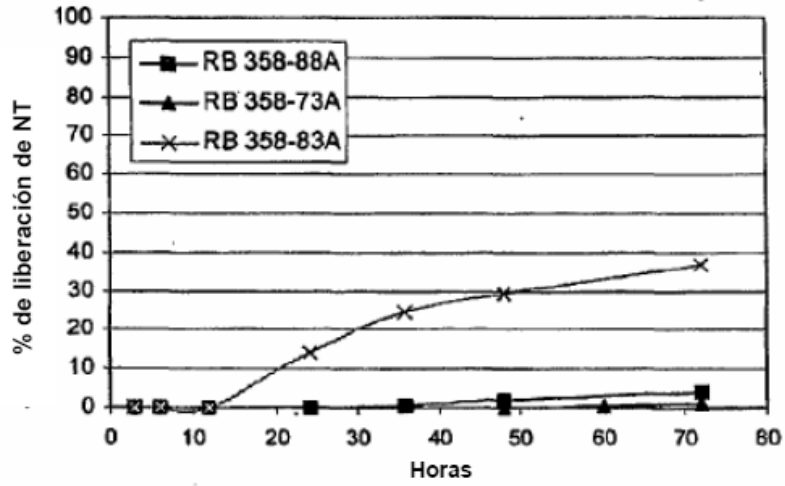


FIGURA 4

Efecto de niveles de talco en el recubrimiento de Eudragit RS sobre la liberación de NT

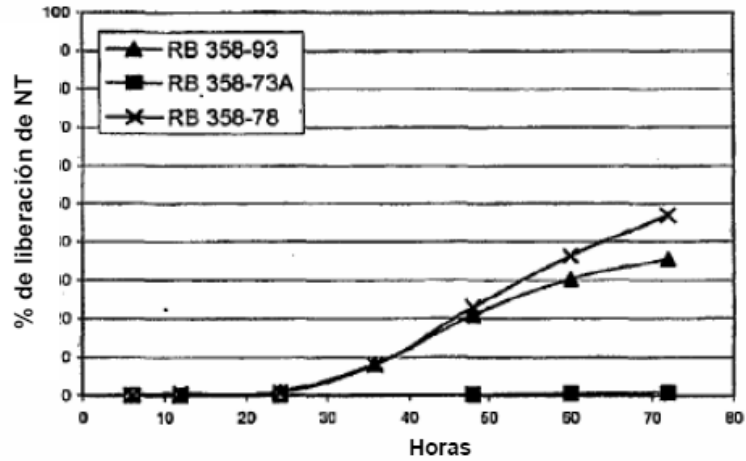


FIGURA 5

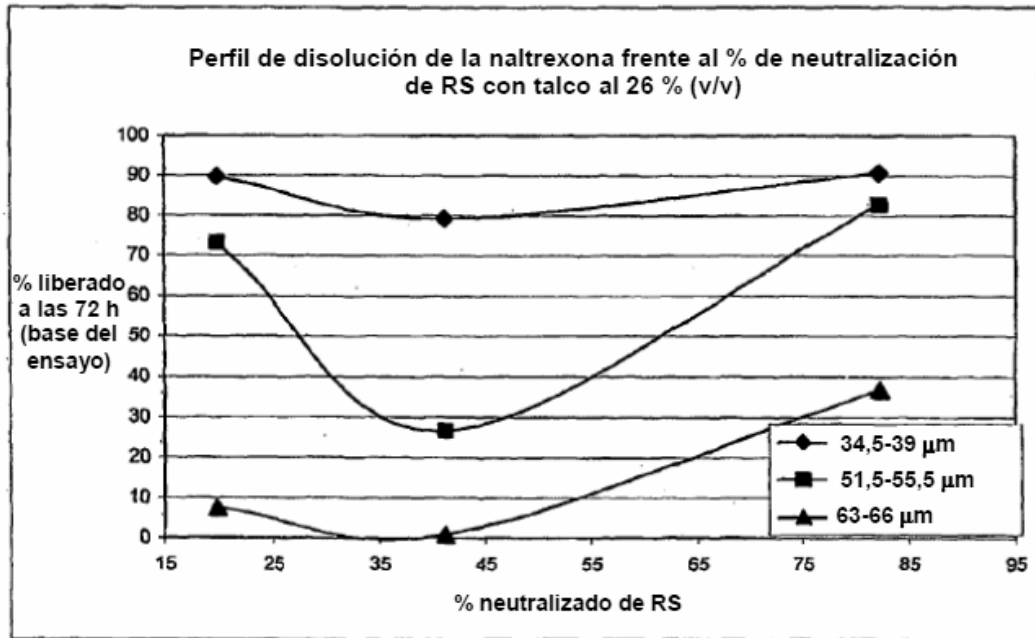


FIGURA 6

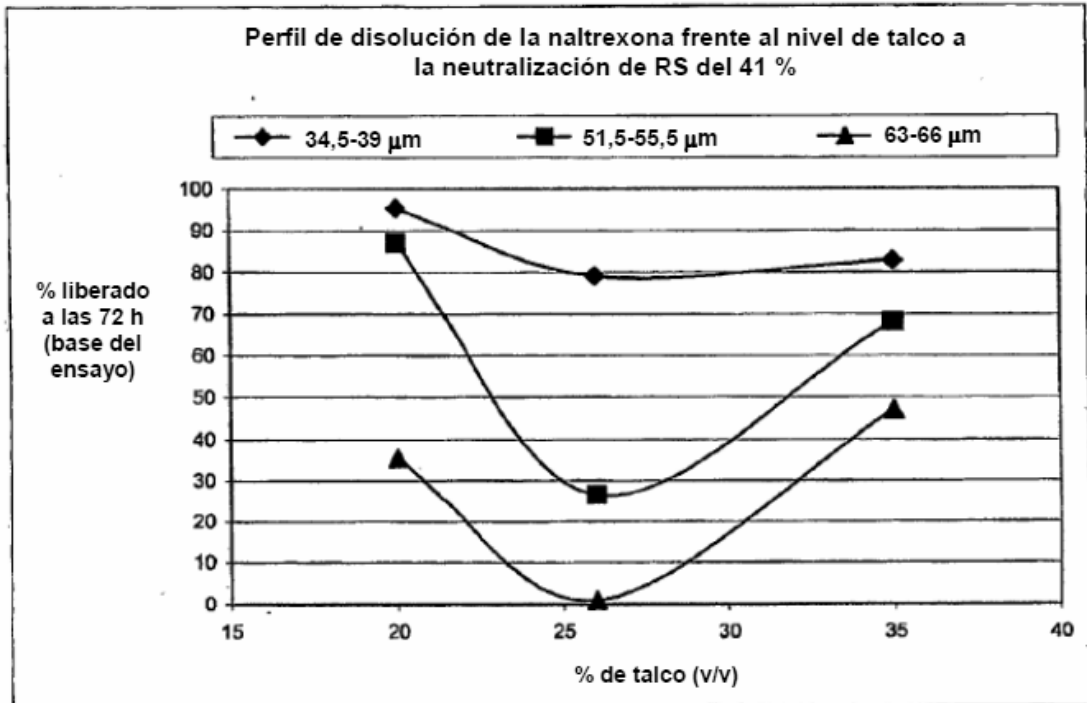


FIGURA 7

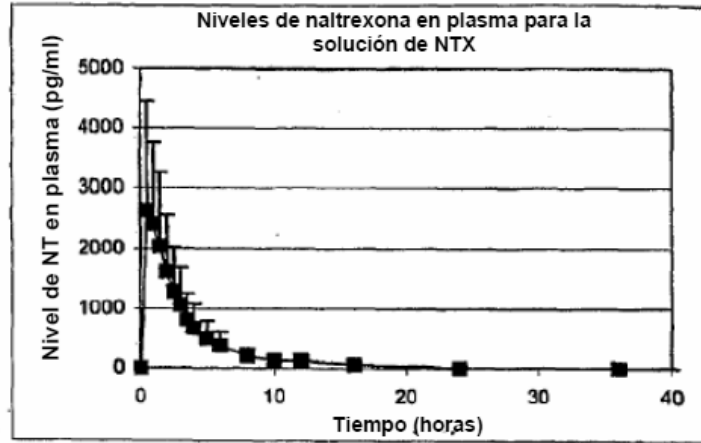


FIGURA 8

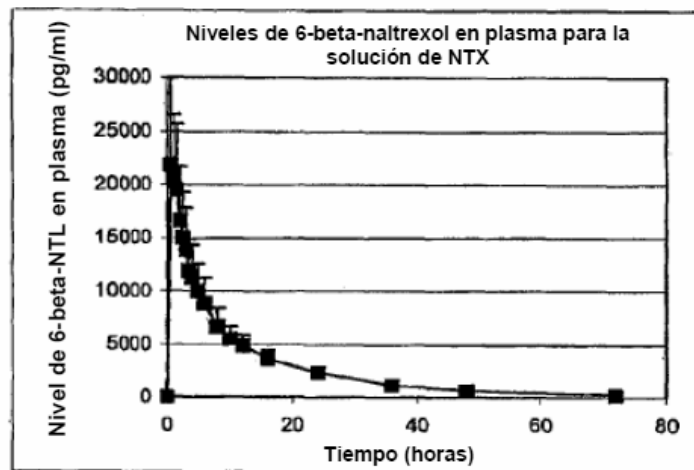


FIGURA 9

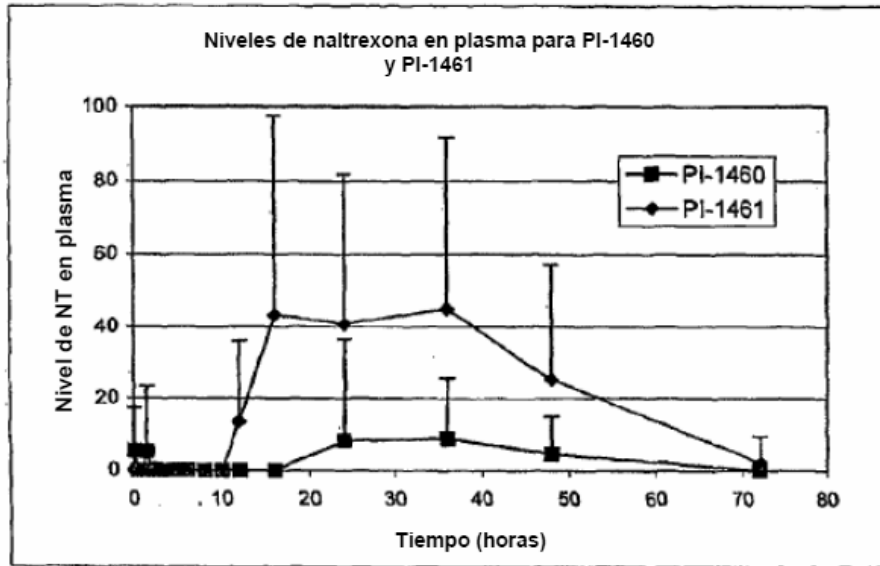


FIGURA 10

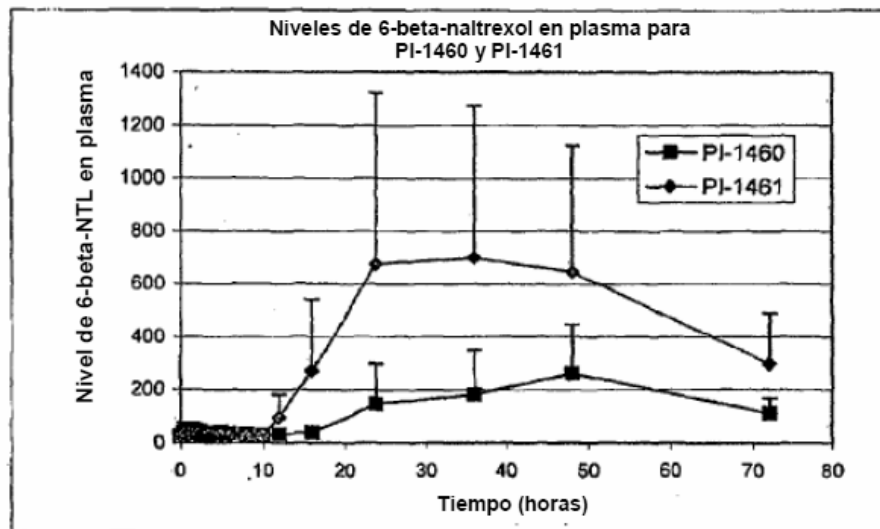


FIGURA 11

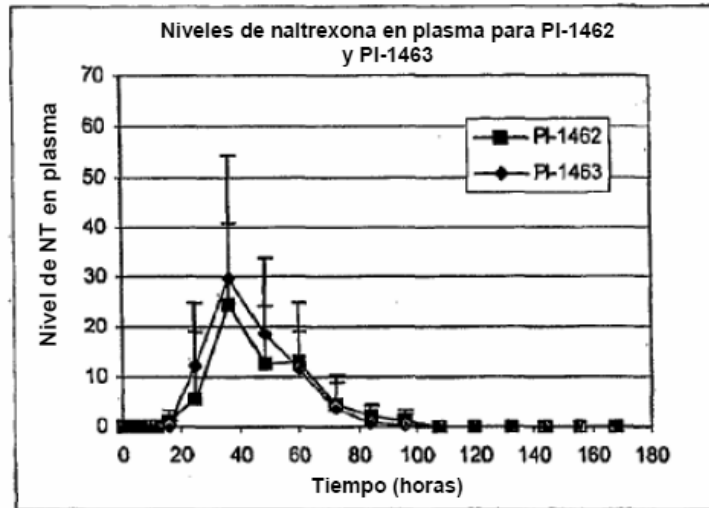


FIGURA 12

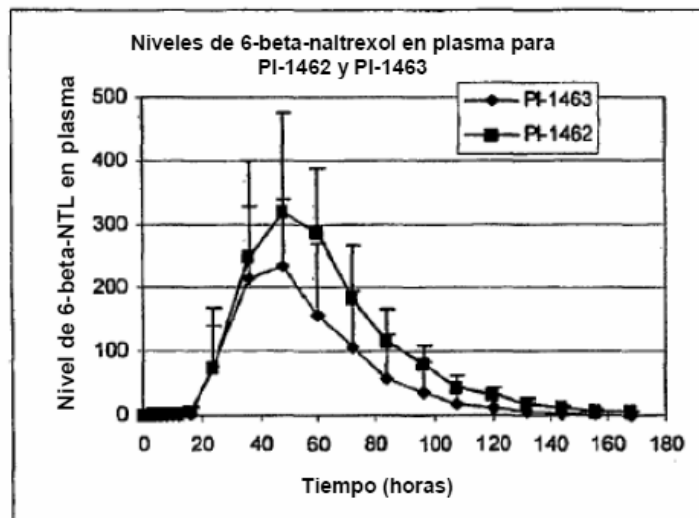


FIGURA 13

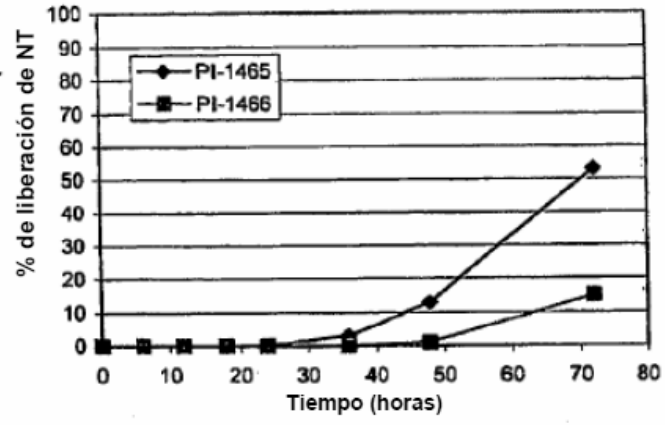


FIGURA 14

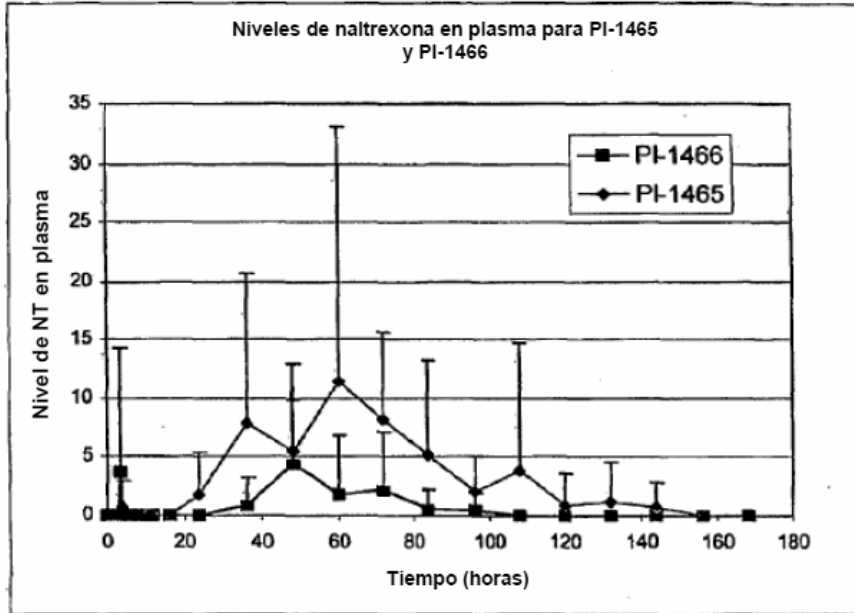


FIGURA 15

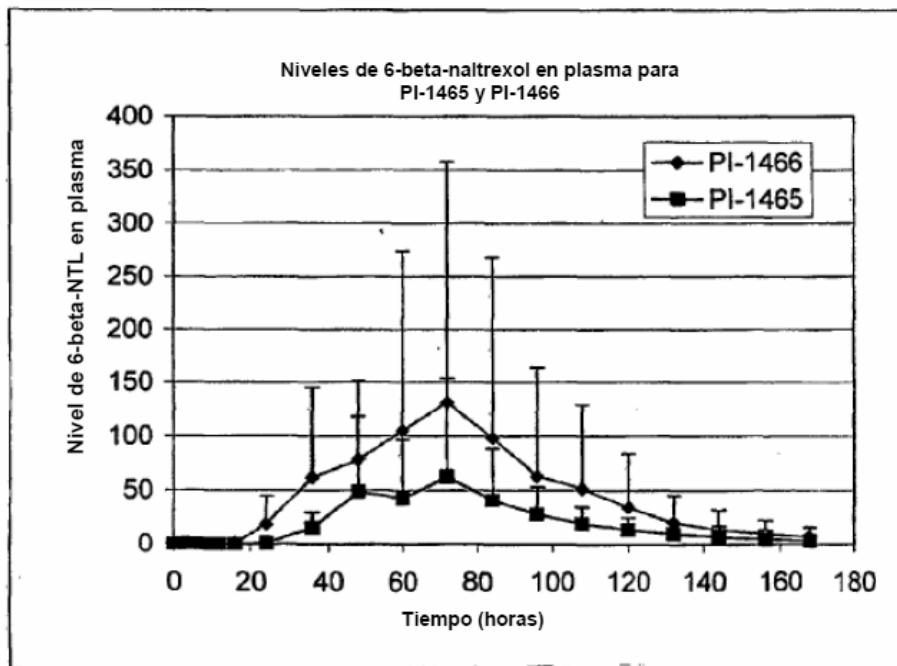


FIGURA 16

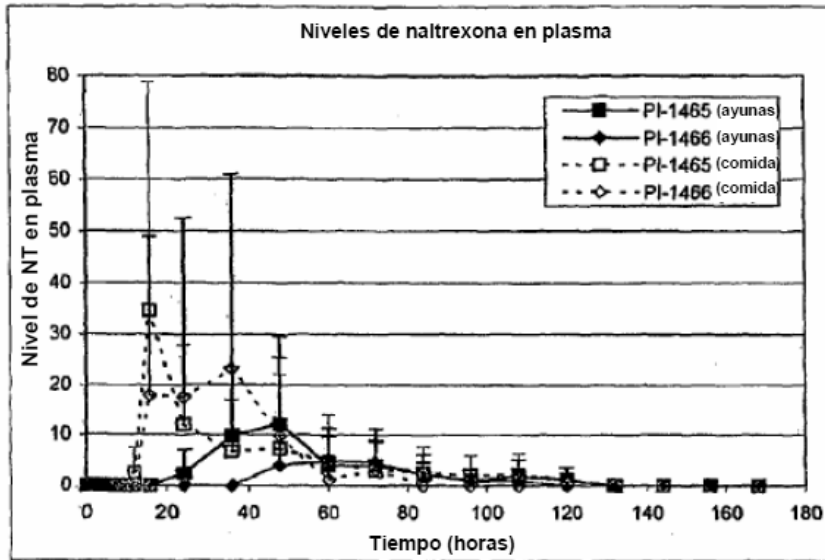


FIGURA 17

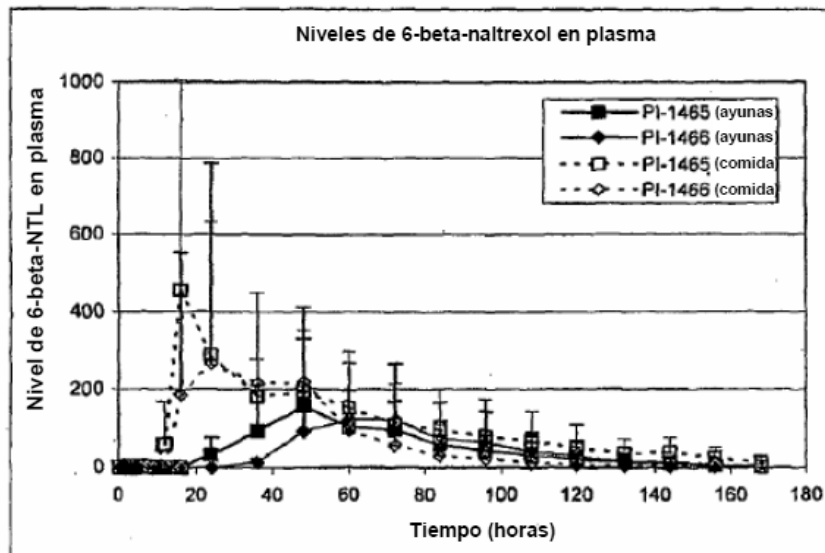


FIGURA 18

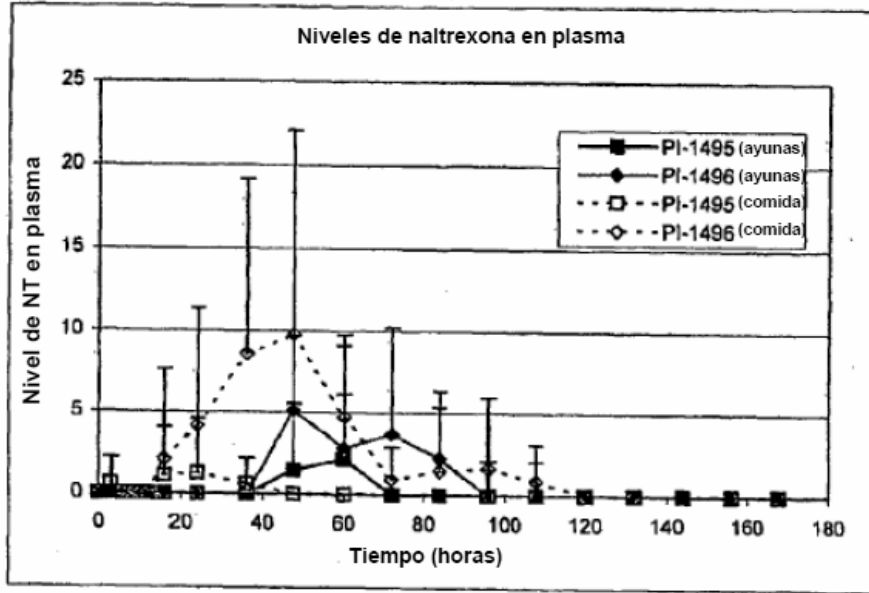


FIGURA 19

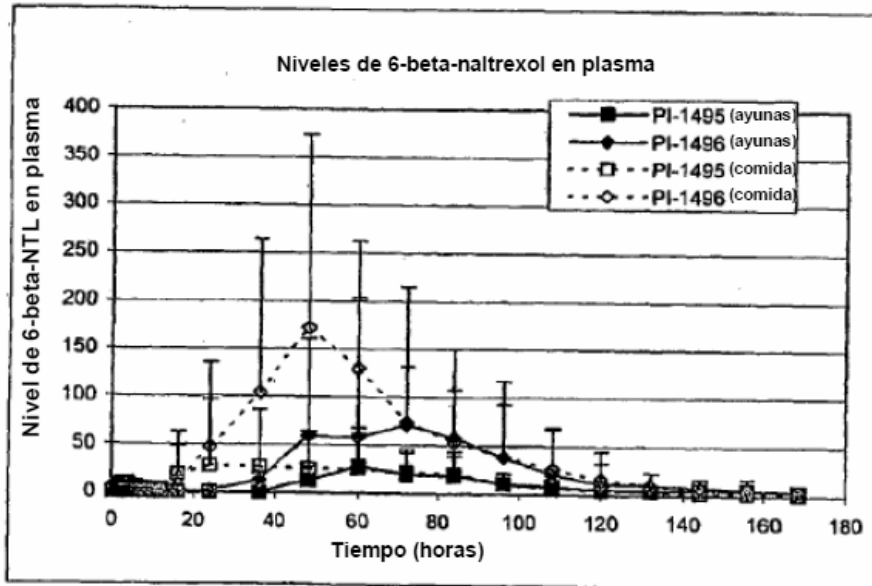


FIGURA 20

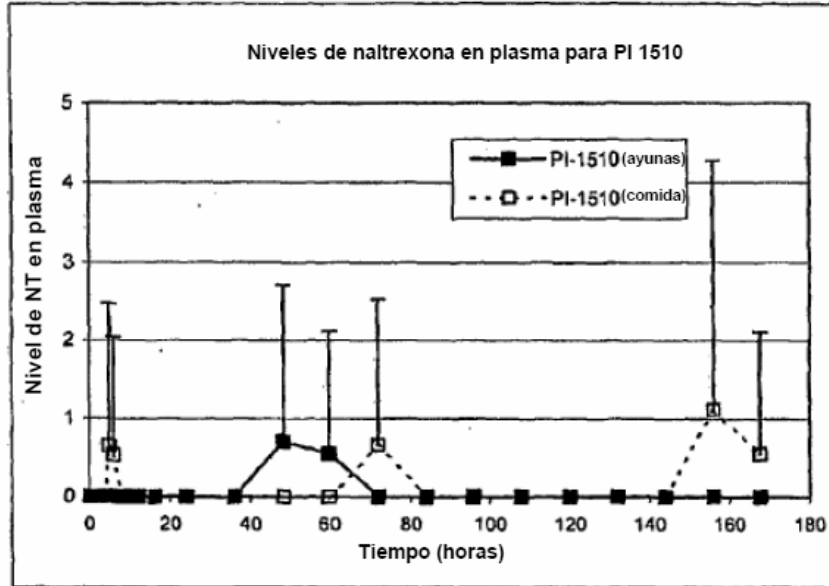


FIGURA 21

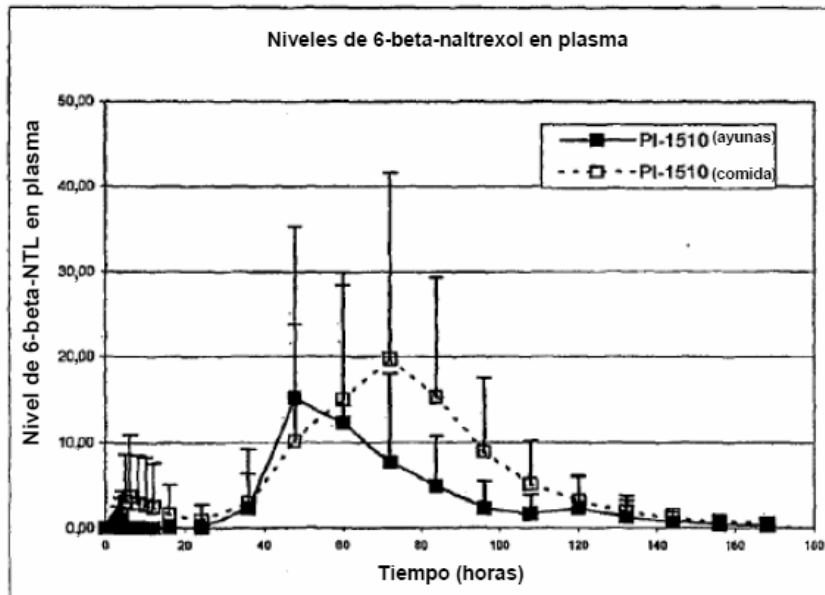
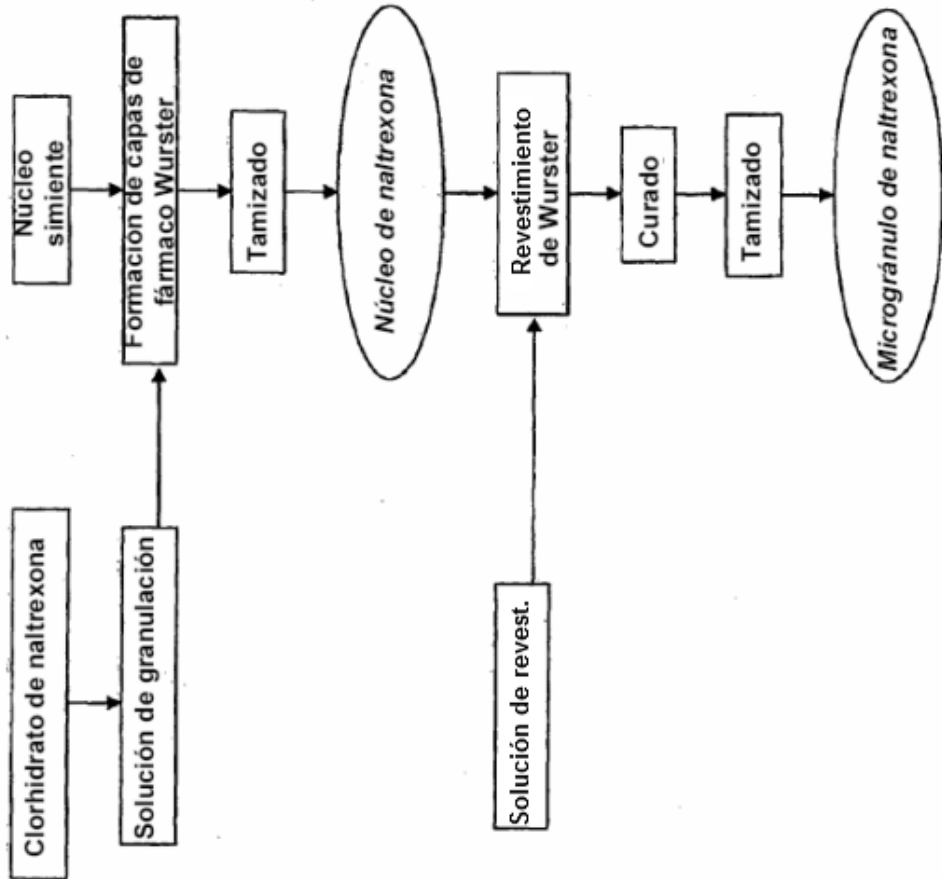


Figura 22A. Procedimiento de fabricación



Procedimiento de revestimiento de microgránulos de naltrexona

Figura 22B Procedimiento de fabricación

