

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 092**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 9/14</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/16</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/22</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/52</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/54</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/58</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/60</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/64</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.04.2004 PCT/US2004/011221**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **28.10.2004 WO04091512**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.04.2004 E 04759447 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.03.2017 EP 1615623**

54 Título: **Formas de dosificación orales resistentes a la adicción y método de uso de las mismas**

30 Prioridad:

**08.04.2003 US 409992**

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

**18.07.2017**

73 Titular/es:

**ELITE LABORATORIES, INC. (100.0%)  
165 LUDLOW AVENUE  
NORTHVALE, NEW JERSEY 07647, US**

72 Inventor/es:

**MEHTA, ATUL M.**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 625 092 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

Formas de dosificación orales resistentes a la adicción y método de uso de las mismas

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a una sustancia resistente a la adicción, tal como un antagonista opioideo, forma de dosificación oral que no libera el antagonista opioideo en una cantidad terapéuticamente eficaz cuando la forma de dosificación oral se administra por vía oral a un ser humano, pero que mediante una alteración física de la forma de dosificación oral da como resultado una liberación del antagonista opioideo en una cantidad eficaz para evitar la adicción. La forma de dosificación oral puede incluir además una sustancia que produce adicción, tal como un agonista opioideo, a fin de evitar la adicción del agonista opioideo. Una realización preferida de la invención incluye naltrexona como la sustancia resistente a la adicción en la forma de dosificación oral.

15 **Antecedentes de la invención**

Los antagonistas opioideos, u opioides, son fármacos que se usan principalmente como analgésicos. Los antagonistas opioideos actúan como sitios estereoespecíficos del receptor en el cerebro, así como en otras partes del cuerpo, que regulan supuestamente la sensación y la percepción del dolor. Los ejemplos de agonistas opioideos incluyen, aunque no de forma limitativa, oxycodona, morfina, hidrocodona y codeína. Aunque son eficaces para reducir el dolor percibido por un paciente, los agonistas opioideos tienen la característica de posibilitar física y psicológicamente la adicción del paciente si se usan repetidamente durante un lapso de tiempo prolongado. Por lo tanto, el potencial para la adicción o la dependencia de dichos fármacos es un tema de preocupación cuando se prescriben dichos fármacos como analgésicos.

Por ejemplo, oxycodona es un agonista opioideo que tiene un alto potencial de adicción. Oxycodona se administra más a menudo por vía oral, y está comercialmente disponible en una forma de liberación controlada conocida como Oxycontin™ (Purdue Pharma). Sin embargo, el aspecto de liberación controlada de una forma de dosificación de Oxycontin™ puede ser derivado por un adicto, por ejemplo, triturando o pulverizando la forma de dosificación, y a continuación comiendo o esnifando la forma de dosificación de Oxycontin™ triturada o pulverizada. Por lo tanto, de esta manera, el adicto es capaz de recibir una única dosis relativamente grande de la oxycodona, dando como resultado que el adicto experimenta una elevada euforia.

Los antagonistas opioideos son aquellos fármacos que sirven para neutralizar o bloquear el efecto eufórico o analgésico de un agonista opioideo. Por ejemplo, los antagonistas opioideos se emplean a menudo para bloquear los efectos eufóricos o analgésicos en individuos que han tomado una sobredosis de un agonista opioideo, o como un fármaco de tratamiento diario en individuos que son adictos a un agonista opioideo. Se cree que los antagonistas opioideos actúan sobre y compiten por los mismos sitios estereoespecíficos del receptor en el cerebro que los agonistas opioideos, y por tanto, neutralizan o bloquean los efectos analgésicos o eufóricos resultantes del agonista opioideo.

Por lo tanto, se han realizado intentos previos en la técnica anterior para producir formulaciones y métodos relacionados con reducir la potencial adicción de los agonistas opioideos. Por ejemplo, La patente de Estados Unidos n.º 6.228.863 de Palermo et al. describe un método de prevenir la adicción de las formas farmacéuticas opioideas combinando un agonista opioideo oralmente activo con un antagonista opioideo en una forma de dosificación oral que requiera al menos un proceso de extracción en dos etapas para separar el antagonista opioideo del agonista opioideo. De acuerdo con Palermo et al., las formas farmacéuticas orales descritas en la anterior tienen menos potencial de adicción parenteral y/u oral que las formas farmacéuticas orales de la técnica anterior.

Además, la patente de Estados Unidos n.º 6.277.384 de Kaiko et al. describe formas farmacéuticas orales que incluyen combinaciones de agonistas opioideos y antagonistas opioideos en relaciones que son analgésicamente eficaces cuando se administran por vía oral, pero que son aversivas en individuos físicamente dependientes. De acuerdo con Kaiko et al., las formas farmacéuticas orales descritas en dicho documento tienen menos potencial adicción oral que la de las formas farmacéuticas orales de la técnica anterior.

Además, la patente de Estados Unidos n.º 5.236.714 de Lee et al. se dirige a una forma de dosificación de una sustancia que puede crear una adicción potencial reducida. Lee et al. divulgan composiciones y formas farmacéuticas para administrar sustancias que pueden crear adicción en las que no se disminuirá el efecto terapéutico de la sustancia que puede crear adicción, aunque disminuirá la potencial adicción de la sustancia que puede crear adicción. Específicamente, se divulgan las composiciones tópicas para su aplicación a la piel o a la mucosa de un paciente que incluyen una sustancia que puede crear adicción presente en una forma que es permeable a la piel o a la mucosa a la que se va a aplicar la composición, y un antagonista presente en una forma que es impermeable a la piel o a la mucosa a la cual se va a aplicar la composición, de tal manera que si se realiza un intento de crear adicción a la composición administrándola a través de otro portal corporal, el antagonista evitaría la incidencia del efecto que puede crear la adicción produciendo su efecto antagonista. Además, Lee et al. divulgan formas farmacéuticas que comprenden una composición de depósito de fármaco que incluye una sustancia que

- puede crear adicción y al menos un antagonista encerrado en un medio de liberación de una sustancia que puede crear adicción, en el que la sustancia que puede crear adicción está presente en una forma que es permeable a través del medio de liberación y el antagonista está presente en una forma que es impermeable al medio de liberación. Como en el caso de la composición tópica, Lee et al. divulgan que si se realizara un intento de crear una adicción a la composición de depósito de fármaco extrayendo esta de la forma de dosificación y administrándola a través de otro portal corporal, el antagonista evitaría la incidencia del efecto que puede crear la adicción produciendo su efecto antagonista. Las formas farmacéuticas de Lee et al. incluyen una única sustancia que puede crear adicción liberando el medio que controla la liberación tanto de la sustancia que puede crear adicción como del antagonista.
- 5
- 10 Sin embargo, sigue existiendo una necesidad en la técnica de una forma de dosificación oral mejorada de un antagonista opioideo que reduzca la potencial creación de adicción de un agonista opioideo. El documento US5972954 describe un método para evitar o tratar los efectos secundarios inducidos por un opioide incluyendo la disforia, el prurito y la retención urinaria y los cambios inducidos por un no opioide en la motilidad gastrointestinal. El método comprende administrar metilnaltrexona u otro derivado cuaternario de noroximorfona a un paciente antes de la administración de un opioide o tras comenzar los efectos secundarios inducidos por la administración de un opioide, en el que la metilnaltrexona o el derivado cuaternario se administra mediante la vía seleccionada entre el grupo que consiste en administración intravenosa, intramuscular, transmucosal, transdérmica, y oral, administrada preferentemente por vía oral en una forma revestida entéricamente.
- 15
- 20 El documento WO2003/013479 describe métodos y composiciones para evitar la adicción hacia formas farmacéuticas de un analgésico opioideo y un antagonista opioideo que incluyen al menos un agente aversivo en una cantidad eficaz para disuadir a un adicto de administrarse una forma alterada de dicha forma de dosificación por vía intravenosa, intranasal, y/u oral.
- 25 El documento US6375957 describe formas farmacéuticas orales que comprenden una combinación de un agonista opioideo, acetaminofeno y un antagonista opioideo oralmente activo, incluyéndose el antagonista opioideo en una relación respecto al agonista opioideo para proporcionar un producto combinado que es analgésicamente eficaz cuando la combinación se administra por vía oral, pero que es aversiva en un sujeto físicamente dependiente. El documento US2003/004177 describe una forma de dosificación que comprende un agonista opioideo y uno o más antagonistas opioideos contenidos en una matriz separada del agonista opioideo.
- 30

El documento US2002/010127 describe formas farmacéuticas de liberación controlada que contienen un agonista opioideo; un antagonista opioideo; y un material de liberación controlada que se libera durante el intervalo de dosificación de una cantidad analgésica o subanalgésica del agonista opioideo junto con una cantidad de dicho antagonista opioideo eficaz para atenuar un efecto secundario de dicho agonista opioideo.

35

El documento US6696088 describe una forma de dosificación oral que comprende (i) un agonista opioideo en forma liberable y (ii) un antagonista opioideo secuestrado que no se libera sustancialmente cuando la forma de dosificación se administra intacta, de tal manera que la relación de la cantidad de antagonista liberado a partir de dicha forma de dosificación tras alterar la cantidad de dicho antagonista liberado a partir de dicha forma de dosificación intacta es aproximadamente de 4:1 o mayor, basándose en la disolución in vitro en 1 hora de dicha forma de dosificación en 900 ml de fluido gástrico simulado utilizando un aparato USP de Tipo II (paleta) a 75 rpm a 37 grados C, en el que dicho agonista y antagonista se intercalan y no se aíslan entre sí en dos capas distintas.

40

#### 45 **Sumario de la Invención**

En un primer aspecto, la invención proporciona una forma de dosificación oral que comprende:

- una formulación de antagonista opioideo, en la que la formulación de antagonista opioideo comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista opioideo; y
- 50 una membrana de no liberación revestida sobre la formulación de antagonista opioideo, en la que la membrana de no liberación comprende al menos un polímero retardante de agua que es un poli(etil acrilato-co-metil metacrilato) no iónico, en el que al menos un polímero retardante de agua constituye de aproximadamente un 30% a aproximadamente un 50% en peso del contenido de sólidos de la forma de dosificación oral.
- 55

En un segundo aspecto, la invención proporciona un método de evitar la adicción de una forma de dosificación oral de un agonista opioideo, que comprende:

- revestir una membrana de no liberación sobre una formulación de antagonista opioideo, y revestir una capa de agonista opioideo sobre la membrana de no liberación para formar una forma de dosificación oral; en la que la formulación de antagonista opioideo comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista opioideo, la membrana de no liberación comprende al menos un polímero retardante de agua que es un poli(etil acrilato-co-metil metacrilato) no iónico, en el que al menos un polímero retardante de agua constituye de aproximadamente un 30% a aproximadamente un 50% en peso del contenido de sólidos de la forma de dosificación oral y la capa agonista opioideo comprende un agonista opioideo.
- 60
- 65

### Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra una gráfica de la liberación *in vitro* de clorhidrato de naltrexona a partir de una realización de la forma de dosificación oral de la presente invención.

5

### Descripción detallada

La presente invención, como se divulga y se describe en el presente documento, proporciona una novedosa forma de dosificación oral de una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista opioideo que no se libera cuando se administra por vía oral a un ser humano, pero que se libera tras una alteración física de la forma de dosificación oral. Es decir, si la forma de dosificación oral de la invención se administra por vía oral a un ser humano, entonces, la cantidad terapéuticamente eficaz del antagonista opioideo no se libera de la forma de dosificación oral, y de esta manera, el agonista opioideo tendrá su efecto analgésico previsto sobre el ser humano. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista opioideo" se refiere a la cantidad de antagonista opioideo que es suficiente para antagonizar el agonista opioideo y de esta manera, neutralizar eficazmente el efecto analgésico previsto del agonista opioideo. Por lo tanto, cuando se administra por vía oral a un ser humano, aunque la forma de dosificación oral de la invención puede liberar una cantidad poco importante o irrelevante del antagonista opioideo, no liberará una cantidad para antagonizar el agonista opioideo y para neutralizar su efecto analgésico previsto.

10

15

20

Sin embargo, si la forma de dosificación oral de la invención se altera físicamente de cualquier manera, tal como triturando o pulverizando la forma de dosificación oral, entonces se liberará la cantidad terapéuticamente eficaz del antagonista opioideo. Es decir, siempre que la membrana de no liberación de la forma de dosificación oral se vuelva ineficaz por la alteración física, el antagonista opioideo ya no estará eficazmente revestido por la membrana de no liberación y por tanto la cantidad terapéuticamente eficaz del antagonista opioideo se liberará. Por lo tanto, el agonista opioideo se antagonizará por el antagonista opioideo y el efecto analgésico previsto del agonista opioideo se neutralizará, reducirá o bloqueará eficazmente. Por lo tanto, si un individuo triturara y pulverizara la forma de dosificación oral de la presente invención en un intento de tomar esta por vía parenteral, u oral, o esnifándola a través de la nariz, a fin de obtener una euforia "elevada", se liberaría por tanto una cantidad suficiente del antagonista opioideo para neutralizar o bloquear su efecto analgésico eufórico previsto.

25

30

Dependiendo del(de los) antagonista(s) opioideo(s) específico(s) presente(s) en la realización de la forma de dosificación oral de la presente invención, variará la dosis del(de los) antagonista(s) opioideo(s). Por ejemplo, una única dosis de 50 mg de naltrexona es generalmente suficiente para bloquear el efecto analgésico de un agonista opioideo. Véanse, *por ejemplo*, las patentes de los Estados Unidos con números 6.228.863 y 6.277.384. Una persona normalmente experta en la técnica puede determinar fácilmente la cantidad de dosificación de cualquiera de los antagonistas opioideos que se pueden usar de acuerdo con la invención. Como se ha mencionado anteriormente, la cantidad de dosificación del antagonista opioideo será al menos la cantidad del antagonista opioideo que es suficiente para antagonizar el agonista opioideo y de esta manera, neutralizar eficazmente el efecto analgésico previsto del antagonista opioideo.

35

40

La invención proporciona una forma de dosificación oral que no libera una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista opioideo cuando la forma de dosificación oral se administra por vía oral a un ser humano. Es decir, la forma de dosificación oral de la invención se diseña de tal manera que cuando se administra por vía oral a un ser humano, no proporcionaría niveles en sangre eficaces del antagonista opioideo durante hasta aproximadamente veinticuatro (24) horas y más allá, en cuyo momento, el antagonista opioideo se habría liberado previamente y habría tenido su efecto analgésico previsto sobre el ser humano.

45

De acuerdo con una realización de la invención, la forma de dosificación oral incluye un aglomerado biológicamente inerte (núcleo) revestido en primer lugar por una capa de antagonista opioideo, que a su vez está revestido por una membrana de no liberación. Son adecuados para el uso muchos tipos de aglomerados inertes en la formación del núcleo de esta realización de la forma de dosificación oral, y están comercialmente disponibles de numerosas empresas; por ejemplo, perlas de azúcar, aglomerados de azúcares y/o aglomerados basados en almidón son todos ellos tipos de aglomerados adecuados. Se prefieren concretamente esferas de azúcar de un tamaño de partícula de malla 25 a 30, aunque se prefiere también cualquier aglomerado inerte de tamaño de malla en un intervalo de malla 14 a malla 60 para su uso en la presente invención. Además, otros sustratos incluyendo, aunque no de forma limitativa, gránulos, esferoides y perlas, de acuerdo con esta realización de la invención.

50

55

En esta realización de la invención, una capa de antagonista opioideo reviste el aglomerado biológicamente inerte de la forma de dosificación oral. La capa de antagonista opioideo comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista opioideo. Cualquier antagonista opioideo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o combinaciones de los mismos, se puede usar de acuerdo con la invención. Los ejemplos de un antagonista opioideo adecuado, incluyen, aunque no de forma limitativa, naltrexona, naloxona, y nalmeveno. Preferentemente, el antagonista opioideo comprende naltrexona.

60

65

La capa de antagonista opioideo puede incluir también un agente aglutinante para potenciar su adherencia al

aglomerado biológicamente inerte. Los agentes aglutinantes adecuados para el uso en la capa de antagonista opioideo de la invención incluyen, aunque no de forma limitativa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (3 a 6 cps, preferentemente 6 cps), hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona y similares. Preferentemente, hidroxipropilmetilcelulosa, y lo más preferible, hidroxipropilmetilcelulosa E6 u Opadry® transparente se usa de acuerdo con la invención. Preferentemente, el agente aglutinante se disuelve en agua (o cualquier disolvente adecuado) para formar una solución del 5% al 30% (p/p), preferentemente una solución del 7% al 25% (p/p) y lo más preferible, una solución aproximadamente al 10% (p/p). La solución de agente aglutinante se mezcla con una solución o suspensión del antagonista opioideo, y a continuación se aplica sobre los aglomerados biológicamente inertes mediante técnicas de pulverización convencionales. Por ejemplo, la solución o suspensión de antagonistas/agentes aglutinantes opioideos puede aplicarse a los aglomerados biológicamente inertes pulverizando la solución o suspensión sobre los aglomerados usando un procesador de lecho fluido. Preferentemente, la cantidad de agente aglutinante incluida en la capa de antagonista opioideo está en una relación de agente aglutinante a antagonista opioideo de aproximadamente 1:10, aunque es adecuada cualquier relación para uso con la presente invención.

La capa de antagonista opioideo de esta realización de la forma de dosificación oral de la presente invención puede incluir también uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables además del antagonista opioideo y el agente aglutinante opcional. Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados que se pueden emplear en la invención son bien conocidos por las personas normalmente expertas en la materia e incluyen cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable convencional, tal como un agente antiespumante, que se añade para ayudar al proceso de formulación. La capa de antagonista opioideo puede incluir también un transportador, diluyente, tensioactivo y/o lubricante adecuado.

En otra realización de la invención, la capa de antagonista opioideo se reviste con una capa de sellado opcional. La capa de sellado contiene un polímero soluble en agua, que puede ser igual o diferente del agente aglutinante presente en la capa de antagonista opioideo. Por ejemplo, la capa de sellado puede incluir un polímero soluble en agua tal como hidroxipropilmetilcelulosa (3 a 6 cps, preferentemente 6 cps), hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona y similares. Preferentemente, hidroxipropilmetilcelulosa, y lo más preferible, se emplea hidroxipropilmetilcelulosa-E-6 en la capa de sellado. Además, la capa de sellado puede contener opcionalmente un lubricante, tales como por ejemplo, estearato de calcio, estearato de magnesio, estearato de cinc, ácido esteárico, talco o una combinación de los mismos. La cantidad total de esta capa de sellado opcional contenida en los aglomerados revestidos finalmente es preferentemente de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5% del peso del aglomerado revestido finalmente.

En una realización adicional de la invención, la forma de dosificación oral incluye una formulación de antagonista opioideo que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista opioideo, que a su vez está revestido por una membrana de no liberación. En esta realización de la invención, la formulación de antagonista opioideo puede producirse mediante cualquier método conocido en la técnica, incluyendo, aunque no de forma limitativa, formar un sistema de matriz del antagonista opioideo que se comprimiría a continuación en un comprimido. Además, la formulación de antagonista opioideo puede proporcionarse en cualquier forma conocida en la materia, incluyendo, aunque no de forma limitativa, aglomerados, gránulos, esferoides, cápsulas y comprimidos. Como entendería cualquier persona normalmente experta en la materia, dicha formulación de antagonista opioideo podría incluir además, por ejemplo, agentes aglutinantes, diluyentes, portadores, cargas, lubricantes y otros aditivos y excipientes farmacéuticamente aceptables que se usan en la formación de la forma concreta de la formulación, y todas las mencionadas formulaciones de antagonistas opioideos están comprendidas en el alcance de la presente invención. En otras realizaciones de la invención, la formulación de antagonista opioideo puede revestirse con una capa de sellado opcional antes de revestirse con la membrana de no liberación.

De acuerdo con la presente invención, la forma de dosificación oral incluye también una membrana de no liberación que se reviste sobre la capa de antagonista opioideo, la formulación de antagonista opioideo, o la capa de sellado opcional, dependiendo de la realización concreta de la forma de dosificación oral. La membrana de no liberación sirve para proteger la integridad de los aglomerados biológicamente inertes revestidos con la capa de antagonista opioideo, o la formulación de antagonista opioideo, de tal manera que la cantidad terapéuticamente eficaz del antagonista opioideo no se libera desde la forma de dosificación oral cuando se administra por vía oral a un ser humano. En el mismo momento sin embargo, si la cantidad terapéuticamente eficaz está alterada físicamente y la membrana de no liberación se vuelve ineficaz, entonces, la cantidad terapéuticamente eficaz del antagonista opioideo se libera de esta forma desde la forma de dosificación oral.

La membrana de no liberación de la invención comprende un polímero retardante del agua que es un poli (etil acrilato-co-metil metacrilato). La membrana de no liberación puede comprender además un polímero retardante del agua tal como, por ejemplo, una alquil celulosa, un polímero de ácido acrílico, un ácido acrílico, un copolímero, un polímero de ácido metacrílico, un copolímero de ácido metacrílico, shellac, zeína, o un aceite vegetal hidrogenado. El polímero retardante del agua es fisiológicamente aceptable y evita sustancialmente la liberación del antagonista opioideo. Además, el polímero retardante del agua podría opcionalmente ser insoluble en agua. Un polímero retardante del agua preferido es Eudragit NE 30 D o Eudragit NE 40 D o una combinación de los mismos. De manera más preferida, el polímero retardante del agua comprende el polímero de poli(met)acrilato, los polímeros

Eudragit NE 30 D, Eudragit NE 30 D y Eudragit NE 40 D están disponibles de Rhom Pharma, D-6108 Weiterstadt 1, Dr. Otto-Rohm-Str. 2-4, Alemania. Eudragit NE 30 D y Eudragit NE 40 D son polímeros independientes del pH disponibles como dispersiones acuosas al 30% o al 40%, respectivamente. Además, Eudragit RS 30 D, Eudragit RL 30 D, Eudragit S y Eudragit L 30 D son ejemplos adicionales de polímeros retardantes del agua adecuados. Cuando se emplea Eudragit NE 30 D como el polímero retardante del agua, los sólidos NE30D en la membrana de no liberación generalmente constituyen aproximadamente del 30% a aproximadamente el 50% del peso total del contenido de sólidos de la forma de dosificación oral final.

En una realización preferida de la presente invención, la membrana de no liberación contiene además del polímero retardante del agua, una cantidad de un lubricante, tales como por ejemplo, estearato de calcio, estearato de magnesio, estearato de cinc, ácido esteárico, talco o una combinación de los mismos, para formar la membrana de no liberación. En particular, se prefiere que la membrana de no liberación contenga una cantidad de estearato de magnesio, u otro lubricante, suficiente para proporcionar la no liberación del antagonista opioideo durante hasta aproximadamente 14-24 horas tras la administración de la forma de dosificación a un ser humano. En una realización más preferida, la membrana de no liberación contiene estearato de magnesio premezclado con el polímero retardante del agua, que es preferentemente Eudragit NE30D. En las realizaciones de la invención que incluyen aglomerados revestidos de antagonista opioideo, el lubricante actúa para evitar la aglomeración de aglomerados revestidos de antagonista opioideo durante el procesamiento y ayudan también a evitar la liberación del antagonista opioideo desde los aglomerados revestidos de antagonista opioideo. Preferentemente, la membrana de no liberación seca final contiene de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 50% de estearato de magnesio y/u otros lubricantes) y, más preferentemente, de aproximadamente un 7% a aproximadamente un 30%, y lo más preferible de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 25% de lubricante(s) basándose en el peso total de contenido de sólidos de la formulación total.

En otra realización de la invención, la membrana de no liberación está revestida con una capa de sellado opcional. Esta capa de sellado opcional es similar a la capa de sellado opcional descrita anteriormente situada entre, por ejemplo, la capa de antagonista opioideo y la membrana de no liberación y, de hecho, puede estar comprendida por exactamente los mismos elementos. Por lo tanto, la capa de sellado contiene un polímero soluble en agua, que puede ser igual o diferente del agente aglutinante presente en la capa de antagonista opioideo. Por ejemplo, la capa de sellado puede incluir un polímero soluble en agua tal como hidroxipropilmetilcelulosa (3 a 6 cps, preferentemente 6 cps), hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona y similares. Preferentemente, hidroxipropilmetilcelulosa, y lo más preferible, se emplea hidroxipropilmetilcelulosa-E-6 en la capa de sellado. Además, la capa de sellado puede contener opcionalmente un lubricante, tales como por ejemplo, estearato de calcio, estearato de magnesio, estearato de cinc, ácido esteárico, talco o una combinación de los mismos. En realizaciones de la invención que emplean aglomerados, la cantidad total de esta capa de sellado opcional contenida en los aglomerados revestidos finalmente es preferentemente de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 10% del peso del aglomerado revestido finalmente. En otras realizaciones de la invención, la capa de sellado opcional puede también revestirse con una capa entérica.

En una realización adicional de la invención, la membrana de no liberación está revestida con una capa entérica que comprende un polímero de revestimiento entérico, y que comprende opcionalmente un plastificante. Un polímero de revestimiento entérico preferido es Eudragit L 30D. Los plastificantes adecuados para su inclusión en la capa entérica incluyen, por ejemplo, citrato de trietilo, polietilenglicol, ftalato de dibutilo, ftalato de dietilo y triacetina. En realizaciones de la invención que emplean aglomerados, la capa entérica opcional, que es dependiente del pH y resistente a los fluidos gástricos, comprende preferentemente de aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 10% del peso total del aglomerado revestido finalmente. En otras realizaciones de la invención, la capa entérica puede también estar revestida con una capa de sellado.

En otra realización de la invención, la membrana de no liberación (revestida opcionalmente con una capa entérica y/o una capa de sellado) está revestida con una capa de agonista opioideo que comprende un agonista opioideo. Cualquier agonista opioideo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede usar de acuerdo con la invención. Los ejemplos del agonista opioideo que pueden estar incluidos en esta realización de la invención incluyen, aunque no de forma limitativa, oxiconona, hidrocodona, morfina, hidromorfona, codeína, y las mezclas de los mismos. Preferentemente, el agonista opioideo comprende oxiconona. En otras realizaciones de la invención, la capa de agonista opioideo puede revestirse también con una capa de sellado y/o una capa entérica.

En la presente invención, el agonista opioideo está preferentemente presente en una cantidad que proporcionará niveles en sangre eficaces del agonista opioideo en un ser humano. Es decir, cuando la forma de dosificación oral de la invención se administra por vía oral a un ser humano, el agonista opioideo se liberará desde la forma de dosificación oral, y, de esta manera, puede tener su efecto analgésico previsto en el ser humano. Esto se debe, como se ha descrito anteriormente, a que tras la administración oral de la forma de dosificación oral de la invención, el antagonista opioideo no se liberará suficientemente desde la forma de dosificación oral, permitiendo de esta forma que el al agonista opioideo tenga su efecto analgésico previsto. Al mismo tiempo, sin embargo, si la forma de dosificación oral de la invención se altera físicamente de cualquier manera, tal como mediante pulverización o trituración, entonces la cantidad terapéuticamente eficaz del antagonista opioideo se liberará desde la forma de dosificación oral, antagonizando de esta forma el agonista opioideo y neutralizando eficazmente de esta manera el

efecto analgésico previsto del agonista opioideo. Por lo tanto, la formación de la forma de dosificación oral de la invención es un método eficaz de prevenir la adicción de una forma de dosificación oral de un agonista opioideo. Por ejemplo, si un individuo triturara y pulverizara la forma de dosificación oral de la presente invención en un intento de tomar esta por vía parenteral, oral, o esnifándola a través de la nariz, a fin de obtener una euforia "elevada", se liberaría por tanto una cantidad suficiente del antagonista para neutralizar o bloquear su efecto analgésico eufórico previsto, el efecto analgésico.

Además, la capa de agonista opioideo de esta realización puede incluir además, por ejemplo, agentes aglutinantes, diluyentes, portadores, cargas, lubricantes y otros aditivos y excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden alterar o no la velocidad de liberación del agonista opioideo desde la forma de dosificación oral de esta realización. Por lo tanto, puede utilizarse cualquier tipo de perfil de liberación conocido en la técnica, incluyendo, aunque no de forma limitativa, formulaciones de liberación inmediata y sostenida, dependiendo de la capa de agonista opioideo de esta realización.

La capa de antagonista opioideo, la formulación de antagonista opioideo, y/o la membrana de no liberación de la invención pueden comprender además diluyentes, portadores, cargas y otros aditivos farmacéuticos que pueden alterar o no la velocidad de liberación del antagonista opioideo desde la forma de dosificación oral de la invención. Por ejemplo, la membrana de no liberación contiene preferentemente un lubricante y la capa de antagonista opioideo puede contener opcionalmente un tensioactivo. La capa de antagonista opioideo, la formulación de antagonista opioideo, y/o la membrana de no liberación pueden contener también además excipientes farmacéuticamente aceptables tales como anti-adherentes, y pigmentos farmacéuticamente aceptables tales como dióxido de titanio, óxido de hierro y diversos pigmentos coloreados incluyendo colorantes vegetales, y similares.

En realizaciones de la invención que emplean aglomerados, los aglomerados cargados con antagonista opioideo proporcionan preferentemente en total una potencia de aproximadamente un 6% a aproximadamente un 70% (p/p) basándose en el peso total de los aglomerados distribuidos en capas, aunque la potencia puede ajustarse según se desee. Por ejemplo, cuando el antagonista opioideo empleado en la invención es naltrexona, se prefiere que los aglomerados distribuidos en capas se formen a aproximadamente una potencia del 60% (p/p). Sin embargo, el médico experto puede formular las formas farmacéuticas orales de la invención para tener cualquier potencia total deseada de antagonista opioideo.

La forma de dosificación oral de no liberación de la invención, como se divulga en el presente documento, se diseña de tal manera que no proporciona niveles en sangre eficaces del antagonista opioideo durante al menos 24 horas después de la administración oral de la forma de dosificación oral. Además, la forma de dosificación oral de no liberación proporciona una velocidad de disolución del antagonista opioideo, cuando se mide *in vitro* mediante el método de la cesta de la U.S. Pharmacopeia XXVI de 100 rpm en 900 ml de agua a 37°C, en el que la cantidad terapéuticamente eficaz del antagonista opioideo no se libera desde la forma de dosificación después de aproximadamente 14 a 24 horas.

El proceso para preparar una realización de la forma de dosificación oral de la invención incluye revestir al menos una capa de un antagonista opioideo sobre la superficie de un aglomerado biológicamente inerte (*por ejemplo*, un aglomerado de tipo perla de azúcar (aglomerados basados en azúcar y/o almidón)) para formar aglomerados cargados de antagonista opioideo. Los aglomerados cargados de antagonista opioideo se revisten a continuación con una membrana de no liberación.

En la preparación de una realización de la forma de dosificación oral de la invención, la capa de antagonista opioideo puede aplicarse pulverizando la suspensión de antagonista opioideo sobre esferas de azúcar u otros aglomerados biológicamente inertes que se han suspendido en el lecho fluidizado, por ejemplo. Se pueden usar también otras técnicas de pulverización convencionales tales como el revestimiento en cesta. Los aglomerados cargados con antagonista opioideo se pueden preparar también mediante un extrusor/marumerizer. Una vez que las esferas de azúcar o aglomerados se revisten con la capa de antagonista opioideo, pueden opcionalmente secarse mediante exposición al aire, u otros métodos conocidos en la técnica (aunque el secado puede producirse de forma espontánea a partir de un flujo de aire en el procesador de lecho fluido).

En esta realización, la membrana de no liberación que incluye el polímero retardante del agua se reviste a continuación sobre los aglomerados cargados de antagonista opioideo. El polímero retardante del agua que comprende la membrana de no liberación se prepara generalmente como una dispersión y se pulveriza sobre los aglomerados cargados de antagonista opioideo. La cantidad total de polímero retardante del agua en los aglomerados está en el intervalo de aproximadamente 15% a aproximadamente 80% del peso total de los aglomerados preparados, preferentemente de aproximadamente 30% a aproximadamente 55% del peso total de los aglomerados preparados. Variando la cantidad de polímero retardante del agua en este intervalo, se consigue la no liberación deseada del antagonista opioideo.

En la etapa final de la preparación de esta realización, los aglomerados revestidos pueden someterse opcionalmente a un proceso de curado. Por ejemplo, los aglomerados revestidos pueden curarse a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 30° a aproximadamente 50°C, preferentemente de aproximadamente 35° a aproximadamente

45°C, y lo más preferible aproximadamente 40°C, durante un periodo de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 días y, preferentemente, aproximadamente 7 días. Un ejemplo adicional de un proceso de curación adecuado podría llevarse a cabo en un procesador de lecho fluido durante de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 horas desde aproximadamente 40° a aproximadamente 80°C, preferentemente durante aproximadamente 3 horas desde aproximadamente 55° a aproximadamente 65°C, y lo más preferible durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 60°C.

Los aglomerados revestidos pueden pesarse a continuación de acuerdo con la dosis total de antagonista opioideo que se va a administrar a los pacientes. Se puede añadir diluyente, tal como, por ejemplo, dextrosa, sorbitol, manitol, celulosa microcristalina, metocel éter, lactosa, palmitoestearato de glicerilo, estearato de glicerilo, behenato de glicerilo, y combinaciones de los mismos, entre otros diluyentes farmacéuticos comúnmente utilizados, y la mezcla de aglomerados revestidos y diluyentes presionados en comprimidos. Como alternativa, los aglomerados revestidos, con o sin diluyentes, se pueden encapsular en una cápsula, tal como una cápsula de gelatina dura. Además, en una realización de la invención, se puede(n) añadir también el(los) agonista(s) opioide(s) a un comprimido o cápsula que contiene los aglomerados cargados con antagonista opioideo.

Es a menudo deseable añadir diluyente inerte cuando se formulan los aglomerados revestidos en la forma de comprimido. La presencia de diluyentes farmacéuticos, tales como celulosa microcristalina, metocel éter, palmitoestearato de glicerilo, estearato de glicerilo, y/o behenato de glicerilo, por ejemplo, en la mezcla de aglomerado revestida sirve para amortiguar los aglomerados de tal manera que no se rompen significativamente durante la compresión. Además, se pueden añadir diluyentes farmacéuticos para potenciar la propiedad de no liberación de la forma de dosificación oral de la presente invención.

Por lo general, la velocidad de liberación del antagonista opioideo procedente de los aglomerados revestidos es dependiente de numerosos factores, que incluyen, *entre otros*, la estructura global y el diseño del aglomerado revestido, la potencia del aglomerado revestido, el tipo y la cantidad de polímero retardante del agua presente en la membrana de no liberación y, cuando está presente en los aglomerados revestidos, el tipo y la cantidad de lubricante. Los aglomerados revestidos pueden formularse en comprimidos o encapsularse en la cantidad de dosificación deseada. Las cantidades de dosificación unitaria típicas para el antagonista opioideo de la forma de dosificación oral de la invención incluye cualquier dosificación entre aproximadamente 1 y 200 mg, aunque pueden emplearse dosificaciones fuera de este intervalo en la presente invención.

En otra realización de la forma de dosificación oral de la invención, además de los aglomerados descritos anteriormente que están revestidos con un antagonista opioideo, la forma de dosificación oral puede incluir una formulación de antagonista opioideo que incluye un agonista opioideo. La formulación del agonista opioideo puede producirse mediante cualquier método conocido en la técnica, incluyendo el método descrito anteriormente en el que los aglomerados se revisten mediante el uso de un procesador de lecho fluido. Además, se puede proporcionar la formulación del agonista opioideo en cualquier forma conocida en la técnica, incluyendo, aunque no de forma limitativa, aglomerados, gránulos, esferoides, cápsulas y comprimidos, con cualquier tipo de perfil de liberación, incluyendo, aunque no de forma limitativa, formulaciones de liberación inmediata y sostenida. Se puede usar cualquier agonista opioideo, combinaciones de los mismos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con la invención. Los ejemplos del agonista opioideo que se pueden incluir en la forma de dosificación oral de la invención incluyen, aunque no de forma limitativa, oxycodona, hidrocodona, morfina, hidromorfona, codeína, y las mezclas de los mismos. Preferentemente, el agonista opioideo comprende oxycodona.

En esta realización de la invención, el agonista opioideo está preferentemente presente en una cantidad que proporcionará niveles en sangre eficaces del agonista opioideo en un ser humano. Es decir, cuando esta realización de la forma de dosificación oral de la invención se administra por vía oral a un ser humano, el agonista opioideo se liberará desde la forma de dosificación oral, y, de esta manera, puede tener su efecto analgésico previsto en el ser humano. Esto se debe, como se ha descrito anteriormente, a que tras la administración oral de la forma de dosificación oral de la invención, el antagonista opioideo no se liberará suficientemente desde la forma de dosificación oral, permitiendo de esta forma que el al agonista opioideo tenga su efecto analgésico previsto. Al mismo tiempo, sin embargo, si esta realización de la forma de dosificación oral de la invención se altera físicamente de cualquier manera, tal como mediante pulverización o trituración, entonces la cantidad terapéuticamente eficaz del antagonista opioideo se liberará desde la forma de dosificación oral, antagonizando de esta forma el agonista opioideo y neutralizando eficazmente de esta manera el efecto analgésico previsto del agonista opioideo. Por lo tanto, la formación de la forma de dosificación oral de esta realización es un método eficaz para prevenir la adicción de una forma de dosificación oral de un agonista opioideo. Por ejemplo, si un individuo triturara y pulverizara la forma de dosificación oral de la presente invención en un intento de tomar esta por vía parenteral, oral, o esnifándola a través de la nariz, a fin de obtener una euforia "elevada", se liberaría por tanto una cantidad suficiente del antagonista para neutralizar o bloquear su efecto analgésico eufórico previsto, el efecto analgésico.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos de la invención, y no deben considerarse como limitantes de la invención en cualquier manera.

#### Ejemplos:

En estos ejemplos, las realizaciones de la forma de dosificación oral de la invención se prepararon de la siguiente forma.

Etapa 1: aplicar una capa de antagonista opioideo a un aglomerado biológicamente inerte

5

<u>Ingredientes</u>	Ejemplo 1	Ejemplo 2
clorhidrato de naltrexona	50 gramos	531 gramos
hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) (solución de metocel E6 10%) ( <i>es decir</i> , 90% de agua)	50 gramos	530 gramos
agua purificada	175 gramos	1050 gramos
emulsión de simeticona al 30% ( <i>es decir</i> , 70% de agua)	1 gramo	10 gramos
esferas de azúcar de malla 25/30	<u>750 gramos</u>	<u>413 gramos</u>
peso total:	805,3 gramos	1000 gramos

Nota: el agua se evapora durante este proceso y por tanto no forma parte del peso total.

10 Método

Se preparó una suspensión de antagonista opioideo mezclando la solución de metocel E6 al 10% (agente aglutinante), el clorhidrato de naltrexona (antagonista opioideo), la emulsión de simeticona al 30% (agente antiespumante) y el agua purificada (en las cantidades relacionadas anteriormente para cada ejemplo). Esta suspensión de antagonista opioideo se pulverizó a continuación sobre esferas de azúcar de malla 25/30 utilizando un procesador de lecho fluido, dando como resultado aglomerados biológicamente inertes revestidos con una capa de antagonista opioideo. En el Ejemplo 1, estos aglomerados revestidos tienen una potencia de naltrexona (antagonista opioideo) del 6,2%, y en el Ejemplo 2, estos aglomerados revestidos tienen una potencia de naltrexona (antagonista opioideo) del 53%.

20

Etapa 2: aplicar una membrana de no liberación a los aglomerados revestidos del Ejemplo 1 de la etapa 1

<u>Ingredientes</u>	
aglomerados revestidos del Ejemplo 1 de la etapa 1	650 gramos
dispersión de Eudragit NE 30D al 30%	700 gramos
suspensión de estearato de magnesio al 15%	560 gramos

25 Método

A continuación, se añadieron la dispersión de Eudragit NE 30D al 30% y la suspensión de estearato de magnesio al 15% (en las cantidades relacionadas anteriormente) juntas y se mezclaron para formar una suspensión de no liberación. Esta suspensión de no liberación se pulverizó a continuación sobre 650 gramos de los aglomerados revestidos del Ejemplo 1 de la etapa 1 usando un procesador de lecho fluido. Estos aglomerados revestidos dos veces se curaron a continuación en el procesador de lecho fluido durante aproximadamente 6 horas a 60°C.

30

Etapa 3: llenado de cápsulas

35 Los aglomerados revestidos de la etapa 2 se introdujeron a continuación en cápsulas para proporcionar una dosis eficaz de 50 mg de clorhidrato de naltrexona.

Etapa 4: Ensayo de disolución *in vitro*

40 A continuación se llevó a cabo el ensayo de disolución con las cápsulas preparadas en la etapa 3 según se ha descrito anteriormente. En este ejemplo, el revestimiento de los sólidos Eudragit NE 30D constituyó el 42,48% de la formulación final (*es decir*, la cápsula), y el revestimiento de los sólidos totales constituyó el 59% de la formulación final (*es decir*, la cápsula). Tal como se usa en el presente documento, el "revestimiento de sólidos totales" se refiere al Eudragit NE 30D y al estearato de magnesio, como se describe anteriormente en la etapa 2. Las condiciones del ensayo eran las correspondientes al método de la cesta de la USP de 100 rpm en 900 ml de agua desionizada a 37°C, con los resultados que se muestran a continuación en la Tabla 1. En la Figura 1 se observa una gráfica de los resultados de este ensayo de disolución *in vitro*.

45

Tabla 1: Datos de disolución

Tiempo (en horas)	Porcentaje de naltrexona liberada
0	0
1	0
2	0,1
3	0,1
4	0,5
6	0,5
8	0,4
10	0,5
12	0,5
14	0,7
16	0,9
18	1,4
20	2,4
22	3,9
24	5,7

- 5 Como se puede observar en la Tabla 1 anterior, en esta realización de la forma de dosificación oral de la invención, la cantidad terapéuticamente eficaz de la naltrexona sigue sin liberarse desde la forma de dosificación después de aproximadamente 14 a 24 horas, tan solo se ha liberado un 5,7 de la naltrexona desde la forma de dosificación después de aproximadamente 24 horas. Por lo tanto, en este ejemplo, el 5,7% de los 50 mg de naltrexona (*es decir*, aproximadamente 2,85 mg) se ha liberado después de aproximadamente 24 horas, lo que es insuficiente para bloquear o neutralizar el efecto analgésico previsto de un agonista opiáceo.
- 10 Debe entenderse que se anticipan y se esperan algunas modificaciones, alteraciones y sustituciones por parte de las personas expertas en la materia sin apartarse de las enseñanzas de la invención. Por consiguiente, resulta adecuado que las siguientes reivindicaciones se consideren ampliamente y de una manera consistente con el alcance y espíritu de la invención.

## REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación oral que comprende:

5 una formulación de antagonista opioideo, en la que la formulación de antagonista opioideo comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista opioideo; y  
una membrana de no liberación revestida sobre la formulación de antagonista opioideo, en la que la membrana de no liberación comprende al menos un polímero retardante de agua que es un poli(etil acrilato-co-metil metacrilato) no iónico, en el que al menos un polímero retardante de agua constituye aproximadamente de un  
10 30 % a aproximadamente un 50 % en peso del contenido de sólidos de la forma de dosificación oral.

2. La forma de dosificación oral de la reivindicación 1, en la que la liberación del antagonista opioideo desde la forma de dosificación oral *in vitro*, cuando se mide mediante el método de la cesta de la USP de 100 rpm en 900 ml de agua a 37 °C, corresponde sustancialmente a la siguiente velocidad de disolución:

15 la cantidad terapéuticamente eficaz del antagonista opioideo no se libera desde la forma de dosificación después de aproximadamente 14 a 24 horas.

3. La forma de dosificación oral de la reivindicación 1, en la que el polímero retardante del agua comprende un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en alquilcelulosa, un polímero de ácido acrílico, un copolímero de ácido acrílico, un polímero de ácido metacrílico, un copolímero de ácido metacrílico, shellac, zeína y un aceite vegetal hidrogenado.

4. La forma de dosificación oral de la reivindicación 1, en la que el antagonista opioideo comprende naltrexona.

5. La forma de dosificación oral de la reivindicación 1, en la que el polímero retardante del agua comprende Eudragit NE 30D.

6. La forma de dosificación oral de la reivindicación 1, en la que la membrana de no liberación comprende además un lubricante.

7. La forma de dosificación oral de la reivindicación 6, en la que el lubricante comprende un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en estearato de calcio, estearato de magnesio, estearato de cinc, ácido esteárico, talco y una combinación de los mismos.

8. La forma de dosificación oral de la reivindicación 1, que comprende además una capa de sellado entre la formulación de antagonista opioideo y la membrana de no liberación.

9. La forma de dosificación oral de la reivindicación 1, que comprende además al menos una de una capa entérica y una capa de sellado revestida sobre la membrana de no liberación.

10. La forma de dosificación oral de la reivindicación 1, que comprende además una capa de agonista opioideo revestida sobre la membrana de no liberación, en la que la capa agonista opioideo comprende un agonista opioideo.

45 11. Un método de evitar la adicción de una forma de dosificación oral de un agonista opioideo, que comprende:

revestir una membrana de no liberación sobre una formulación de antagonista opioideo, y revestir una capa de agonista opioideo sobre la membrana de no liberación para formar una forma de dosificación oral; en la que la formulación de antagonista opioideo comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista opioideo, la membrana de no liberación comprende al menos un polímero retardante de agua que es un poli(etil acrilato-co-metil metacrilato) no iónico, en el que al menos un polímero retardante de agua constituye aproximadamente de un 30 % a aproximadamente un 50 % en peso del contenido de sólidos de la forma de dosificación oral y la capa agonista opioideo comprende un agonista opioideo.

55 12. El método de la reivindicación 11, en la que la liberación del antagonista opioideo desde la forma de dosificación oral *in vitro*, cuando se mide mediante el método de la cesta de la USP de 100 rpm en 900 ml de agua a 37 °C, corresponde sustancialmente a la siguiente velocidad de disolución:

60 la cantidad terapéuticamente eficaz del antagonista opioideo no se libera desde la forma de dosificación después de aproximadamente 14 a 24 horas.

13. El método de la reivindicación 11, en el que el polímero retardante del agua comprende un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en alquilcelulosa, un polímero de ácido acrílico, un copolímero de ácido acrílico, un polímero de ácido metacrílico, un copolímero de ácido metacrílico, shellac, zeína y un aceite vegetal hidrogenado.

65

14. El método de la reivindicación 11, en el que el agonista opiáceo comprende oxycodona, y el antagonista opiáceo comprende naltrexona.
- 5 15. El método de la reivindicación 11, en el que el polímero retardante del agua comprende Eudragit NE 30D.
16. El método de la reivindicación 11, en el que la membrana de no liberación comprende además un lubricante.
- 10 17. El método de la reivindicación 16, en el que el lubricante comprende un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en estearato de calcio, estearato de magnesio, estearato de cinc, ácido esteárico, talco y una combinación de los mismos.
18. El método de la reivindicación 11, que comprende además revestir una capa de sellado sobre la formulación de antagonista opiáceo, de tal manera que la membrana de no liberación se reviste sobre la capa de sellado.
- 15 19. El método de la reivindicación 11, que comprende además revestir al menos una de una capa entérica y una capa de sellado sobre la membrana de no liberación, de tal manera que la capa del agonista opiáceo se reviste sobre al menos una de una capa entérica y una capa de sellado.

Figura 1

