(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 677 769**

(51) Int. Cl.:

***A61K 9/14*** (2006.01)
***A61K 9/16*** (2006.01)
***A61K 9/20*** (2006.01)
***A61K 9/28*** (2006.01)
***A61K 9/50*** (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.09.2003** **PCT/US2003/029475**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **01.04.2004** **WO04026283**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.09.2003** **E 03752490 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.06.2018** **EP 1551372**

(54) Título: **Subunidad secuestrante y composiciones y procedimientos relacionados**

(30) Prioridad:

**20.09.2002 US 412208 P**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
**06.08.2018**

(73) Titular/es:

**ALPHARMA PHARMACEUTICALS LLC (100.0%)**
**235 East 42nd Street**
**New York, NY 10017-5703, US**

(72) Inventor/es:

**BOEHM, GARTH**

(74) Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 677 769 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

Subunidad secuestrante y composiciones y procedimientos relacionados

**Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una subunidad secuestrante que comprende un antagonista opioide, cuya subunidad está revestida con un agonista opioide, y composiciones relacionadas y procedimientos de uso, tales como en la prevención del abuso de un agente terapéutico.

**Antecedentes de la invención**

Los opioides, también llamados agonistas opioides, son una clase de fármacos que muestran propiedades similares al opio o similares a la morfina. Los opioides se emplean principalmente como analgésicos de moderados a fuertes, pero también tienen muchos otros efectos farmacológicos, que incluyen somnolencia, depresión respiratoria, cambios en el estado de ánimo y enturbiamiento mental sin una pérdida de consciencia resultante. Debido a estos otros efectos farmacológicos, los opioides se han convertido en el tema de la dependencia y el abuso. Por lo tanto, una preocupación importante asociada con el uso de opioides es la desviación de estos fármacos del usuario ilícito, *p. ej.,* un adicto.

La dependencia física puede desarrollarse con administraciones repetidas o el uso prolongado de opioides. La dependencia física se manifiesta gradualmente después de suspender el uso de opioides o se manifiesta precipitadamente (*p. ej.,* en pocos minutos) después de la administración de un antagonista narcótico (denominado "retirada precipitada"). Dependiendo del fármaco sobre el que se ha establecido la dependencia y la duración del uso y la dosis, los síntomas de abstinencia varían en cantidad y tipo, duración y gravedad. Los síntomas más comunes del síndrome de abstinencia incluyen anorexia, pérdida de peso, dilatación pupilar, escalofríos que se alternan con sudoración excesiva, calambres abdominales, náuseas, vómitos, espasmos musculares, hiperirritabilidad, lagrimeo, rinorrea, carne de gallina y aumento de la frecuencia cardiaca. Los síndromes de abstinencia natural típicamente comienzan a producirse 24-48 horas después de la última dosis, alcanzan la intensidad máxima aproximadamente el tercer día y no comienzan a disminuir hasta la tercera semana. Los síndromes de abstinencia precipitados producidos por la administración de un antagonista opioide varían en intensidad y duración con la dosis y el antagonista específico, pero generalmente varían desde unos pocos minutos hasta varias horas de duración.

La dependencia psicológica o la adicción a los opioides se caracteriza por un comportamiento de búsqueda de fármacos dirigido a conseguir la euforia y escapar, *p. ej.,* de las presiones psicosocioeconómicas. Un adicto continuará administrando opioides con fines no médicos y frente a la autolesión.

Aunque los opioides, como la morfina, la hidromorfona, la hidrocodona y la oxicodona, son eficaces en el tratamiento del dolor, ha habido un aumento en su abuso por parte de personas que dependen psicológicamente de los opioides o que abusan de los opioides por razones no terapéuticas. La experiencia previa con otros opioides ha demostrado una disminución del potencial de abuso cuando los opioides se administran en combinación con un antagonista 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)). Estas combinaciones, sin embargo, no contienen el antagonista opioide que está en una forma secuestrada. Más bien, el antagonista opioide se libera en el sistema gastrointestinal cuando se administra por vía oral y está disponible para su absorción, dependiendo de la fisiología del huésped para metabolizar diferencialmente el agonista y antagonista y anular los efectos agonistas.

Los intentos previos para controlar el potencial de abuso asociado con los analgésicos opioides incluyen, por ejemplo, la combinación de pentazocina y naloxona en comprimidos, disponibles en el mercado en los Estados Unidos como Talwin®Nx de Sanofi-Winthrop, Canterbury, Australia. Talwin®Nx contiene clorhidrato de pentazocina equivalente a 50 mg de base y clorhidrato de naloxona equivalente a 0,5 mg de base. Talwin®Nx está indicado para el alivio del dolor moderado a intenso. La cantidad de naloxona presente en esta combinación tiene baja actividad cuando se toma por vía oral e interfiere mínimamente con la acción farmacológica de la pentazocina. Sin embargo, esta cantidad de naloxona administrada por vía parenteral tiene una profunda acción antagonista frente a los analgésicos narcóticos. Por tanto, la inclusión de naloxona tiene la intención de frenar una forma de uso indebido de la pentazocina oral, que se produce cuando la forma de dosificación se solubiliza y se inyecta. Por lo tanto, esta dosificación tiene menor potencial de uso indebido parenteral que las formulaciones de pentazocina oral previas. Sin embargo, todavía está sujeto al uso indebido y al abuso por la vía oral, por ejemplo, por parte del paciente que toma múltiples dosis a la vez. Una terapia de combinación fija que comprende tilidina (SO mg) y naloxona (4 mg) ha estado disponible en Alemania para el tratamiento del dolor intenso desde 1978 (Valoron®N, Goedecke). El fundamento de la combinación de estos fármacos es el alivio eficaz del dolor y la prevención de la adicción a la tilidina a través de antagonismos inducidos por naloxona en los receptores de tilidina. En 1991 se introdujo una combinación fija de buprenorfina y naloxona en Nueva Zelanda (Terngesic®Nx, Reckitt y Colman) para el tratamiento del dolor.

Solicitud de patente internacional n.º PCT/US01/04346 (documento WO 01/58451) de Euroceltique, SA, describe el uso de una composición farmacéutica que contiene un antagonista opioide sustancialmente no liberador y un agonista opioide liberador como subunidades separadas que se combinan en una forma de dosificación

farmacéutica, *p. ej.,* un comprimido o cápsula. Sin embargo, debido a que el agonista y el antagonista están en subunidades separadas, pueden separarse fácilmente. Además, al proporcionar el agonista y el antagonista como subunidades separadas, los comprimidos son más difíciles de formar debido a la sensibilidad mecánica de algunas subunidades que comprenden un agente secuestrante.

Los beneficios de la forma de dosificación resistente al abuso son especialmente grandes en relación con las formas de dosificación oral de agonistas opioides fuertes (*p. ej.,* morfina, hidromorfona, oxicodona o hidrocodona), que proporcionan analgésicos valiosos pero son propensos a ser abusados. Esto es particularmente cierto para los productos agonistas opioides de liberación sostenida, que tienen una gran dosis de un agonista opioide deseable destinado a ser liberado durante un período de tiempo en cada unidad de dosificación. Los drogadictos toman dicho producto de liberación sostenida y aplastan, trituran, extraen o dañan el producto de otra manera de modo que el contenido completo de la forma de dosificación esté disponible para su absorción inmediata.

Dichas formas de dosificación de liberación sostenida resistentes al abuso, se han descrito en la técnica (véase, por ejemplo, la solicitud de EE.UU. n.º 2003/0124185 y 2003/0044458). Sin embargo, se cree que cantidades sustanciales del antagonista opioide u otro agente aversivo encontrado en estas formas secuestradas se liberan con el tiempo (generalmente menos de 24 horas) debido a la presión osmótica que se acumula en el núcleo de la forma secuestrada, a medida que el agua penetra a través de la forma secuestrada en el núcleo. La alta presión osmótica dentro del núcleo de la forma secuestrada hace que el antagonista opioide o el agente aversivo sea expulsado de la forma secuestrada, causando así que el antagonista opioide o el agente aversivo se libere de la forma secuestrada.

En vista de los inconvenientes anteriores de las formas secuestradas de la técnica anterior, existe una necesidad en la técnica de una forma secuestrada de un antagonista opioide u otro agente aversivo que no se libere sustancialmente de la forma secuestrada debido a la presión osmótica. La invención proporciona dicha forma secuestrante de un antagonista opioide. Este y otros objetos y ventajas de la invención, así como las características adicionales de la invención, serán evidentes a partir de la descripción de la invención proporcionada en el presente documento.

## Breve sumario de la invención

La invención proporciona una composición farmacéutica en forma de perla, micrógránulo, gránulo o esferoide que comprende una subunidad que comprende un antagonista opioide en forma secuestrada, cuya subunidad está revestida con un agonista opioide en forma liberable, en la que la subunidad que comprende el antagonista opioide en forma secuestrada comprende además un núcleo y un material que es impermeable al antagonista opioide configurado para evitar la liberación de al menos el 90 % del antagonista opioide en el tracto gastrointestinal durante un período de tiempo que es mayor de 24 horas, según se determina por la prueba de disolución de acuerdo con el capítulo <711> de la norma USP26, usando el Aparato 1 (cestas) a 50 rpm, 500 ml de agua a 37 °C y tomando muestras para analizar la presencia del antagonista opioide

La invención también proporciona una cápsula adecuada para la administración oral que comprende una pluralidad de estas perlas, micrógránulos, gránulos o esferoides.

## Descripción detallada de la invención

La invención desvela una subunidad secuestrante que comprende un agente aversivo y un agente bloqueante, en la que el agente bloqueante evita sustancialmente la liberación del agente aversivo de la subunidad secuestrante en el tracto gastrointestinal durante un período de tiempo que es mayor de 24 horas. La subunidad secuestrante está revestida con un agente terapéutico en forma liberable, formando así la composición farmacéutica de la invención.

Con respecto a la invención, la expresión "subunidad secuestrante" tal como se usa en el presente documento se refiere a medios para contener un agente aversivo y evitar o evitar sustancialmente la liberación del mismo en el tracto gastrointestinal cuando está intacto, es decir, cuando no está alterado. La expresión "agente bloqueante" tal como se usa en el presente documento se refiere a los medios por los cuales la subunidad secuestrante puede evitar sustancialmente que se libere el agente aversivo.

Las expresiones "evita sustancialmente", "evita", o cualquier palabra procedente de las mismas, tal como se usa en el presente documento, significa que el agente aversivo no se libera sustancialmente de la subunidad secuestrante en el tracto gastrointestinal. Por "sustancialmente no liberado" se entiende que el agente aversivo puede liberarse en una pequeña cantidad, pero la cantidad liberada no afecta o no afecta significativamente la eficacia analgésica cuando la forma de dosificación se administra por vía oral a un huésped, *p. ej.,* un mamífero (*p. ej.,* un ser humano), como se pretendía. Las expresiones "evita sustancialmente", "evita", o cualquier palabra procedente de las mismas, tal como se usa en el presente documento, no implica necesariamente una prevención completa o del 100 %. Más bien, existen diversos grados de prevención de los cuales un experto en la técnica reconocen que tienen un beneficio potencial. A este respecto, el agente bloqueante evita o evita sustancialmente la liberación del agente aversivo en la medida en que al menos el 90 % del agente aversivo de la subunidad secuestrante en el tracto gastrointestinal durante un período de tiempo que es mayor de 24 horas. Más preferentemente, el agente bloqueante evita la liberación de al menos aproximadamente el 95 % del agente aversivo de la subunidad secuestrante. Lo más preferentemente, el agente bloqueante evita la liberación de al menos aproximadamente el 99 % del agente aversivo

de la subunidad secuestrante en el tracto gastrointestinal durante un período de tiempo que es mayor de 24 horas.

El agente bloqueante evita o evita sustancialmente la liberación del agente aversivo en el tracto gastrointestinal durante un período de tiempo que es mayor de 24 horas, *p. ej.,* 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 cual la liberación del agente aversivo se evita o se evita sustancialmente en el tracto gastrointestinal es al menos aproximadamente 48 horas. Más preferentemente, el agente bloqueante evita o evita sustancialmente la liberación durante un período de tiempo de al menos aproximadamente 72 horas.

Para los fines de la presente invención, la cantidad del agente aversivo liberado después de la administración oral puede medirse *in vitro* mediante la prueba de disolución como se describe en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP26) en el capítulo <711> Disolución, usando el procedimiento expuesto en el Ejemplo 2 a continuación.

Sin quedar ligado a teoría alguna particular, se cree que la subunidad secuestrante de la invención supera las limitaciones de las formas secuestradas de un agente aversivo conocido en la técnica en que la subunidad secuestrante de la invención reduce la liberación conducida por osmósis del agente aversivo de la subunidad secuestrante. Además, se cree que la presente subunidad secuestrante de la invención reduce la liberación del agente aversivo durante un período de tiempo más prolongado (*p. ej.*, mayor de 24 horas) en comparación con las formas secuestradas de los agentes aversivos conocidos en la técnica. El hecho de que la subunidad secuestrada de la invención proporcione una prevención más prolongada de la liberación del agente aversivo es particularmente relevante, ya que la retirada precipitada podría producirse después del tiempo durante el cual el agente terapéutico se libera y actúa. Es bien sabido que el tiempo de tránsito del tracto gastrointestinal para las personas varía mucho dentro de la población. Por lo tanto, el residuo de la forma de dosificación puede conservarse en el tracto durante más de 24 horas, y en algunos casos durante más de 48 horas. Además, es bien sabido que los analgésicos opioides causan una disminución de la motilidad intestinal, lo que prolonga aún más el tiempo de tránsito del tracto gastrointestinal. En la actualidad, las formas de liberación sostenida que tienen un efecto durante un período de tiempo de 24 horas han sido aprobadas por la Administración de alimentos y fármacos. A este respecto, la presente subunidad secuestrante de la invención proporciona la prevención de la liberación del agente aversivo durante un período de tiempo que es mayor de 24 horas cuando la subunidad secuestrante no se ha alterado.

La subunidad secuestrante de la invención está diseñada para evitar sustancialmente la liberación del agente aversivo cuando está intacta. Por "intacto" se entiende que una forma de dosificación no se ha alterado. El término "alteración" pretende incluir cualquier manipulación por medios mecánicos, térmicos y/o químicos, que cambia las propiedades físicas de la forma de dosificación. La alteración puede ser, por ejemplo, aplastamiento, cizallamiento, trituración, masticación, disolución en un disolvente, calentamiento (por ejemplo, mayor de aproximadamente 45 °C), o cualquier combinación de los mismos. Cuando la subunidad secuestrante de la invención se ha alterado, el agente aversivo se libera inmediatamente de la subunidad secuestrante.

La composición farmacéutica puede estar en forma de perla, microgránulo, gránulo, esferoide y se puede combinar con subunidades iguales o diferentes adicionales, en forma de cápsula, comprimido o similar, para proporcionar una forma de dosificación, *p. ej.,* una forma de dosificación oral.

El agente bloqueante de la subunidad secuestrante de la presente invención es un sistema que comprende un primer material impermeable al agente aversivo y un núcleo. Por "material impermeable al agente aversivo" se entiende cualquier material que sea sustancialmente impermeable al agente aversivo, de manera que el agente aversivo no se libera sustancialmente de la subunidad secuestrante. La expresión "sustancialmente impermeable" tal como se usa en el presente documento no implica necesariamente una impermeabilidad completa o del 100 %. Más bien, hay diversos grados de impermeabilidad de los que un experto en la técnica reconoce que tienen un beneficio potencial. A este respecto, el material impermeable al agente aversivo evita o evita sustancialmente la liberación del agente aversivo en la medida en que al menos aproximadamente el 90 % del agente aversivo de la subunidad secuestrante en el tracto gastrointestinal durante un periodo de tiempo que es mayor de 24 horas. Más preferentemente, el material impermeable al agente aversivo evita la liberación de al menos aproximadamente el 95 % del agente aversivo de la subunidad secuestrante. Lo más preferentemente, el material impermeable al agente aversivo evita la liberación de al menos aproximadamente el 99 % del agente aversivo de la subunidad secuestrante en el tracto gastrointestinal durante un período de tiempo que es mayor de 24 horas. El material impermeable al agente aversivo evita o evita sustancialmente la liberación del agente aversivo en el tracto gastrointestinal durante un período de tiempo que es mayor de 24 horas, y deseablemente, al menos aproximadamente 48 horas. Más deseablemente, el material impermeable al agente aversivo evita o evita sustancialmente la liberación del agente aversivo de la subunidad secuestrante durante un período de tiempo de al menos aproximadamente 72 horas.

Preferentemente, el primer material impermeable al agente aversivo comprende un material hidrófobo, de manera que el antagonista no se libera o sustancialmente no se libera durante su tránsito a través del tracto gastrointestinal cuando se administra por vía oral como se pretende, sin haber sido alterado. Los materiales hidrófobos adecuados para su uso en la invención se describen en el presente documento y se exponen a continuación. El material hidrófobo es preferentemente un material hidrófobo farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, el material hidrófobo farmacéuticamente aceptable comprende un polímero de celulosa.

Se prefiere que el primer material impermeable al agente aversivo comprenda un polímero insoluble en el tracto gastrointestinal. Un experto en la técnica aprecia que un polímero que sea insoluble en el tracto gastrointestinal evitará la liberación del agente aversivo tras la ingestión de la subunidad secuestrante. El polímero puede ser una celulosa o un polímero acrílico. Deseablemente, la celulosa se selecciona de entre el grupo que consiste en etilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa, acetato propionato de celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, triacetato de celulosa y combinaciones de los mismos. La etilcelulosa incluye, por ejemplo, una que tiene un contenido de etoxi de aproximadamente 44 a aproximadamente 55 %. La etilcelulosa puede usarse en forma de una dispersión acuosa, una solución alcohólica, o una solución en otros disolventes adecuados. La celulosa puede tener un grado de sustitución (GS) en la unidad de anhidroglucosa, desde mayor de cero y hasta 3 inclusive. Por "grado de sustitución" se entiende el número medio de grupos hidroxilo en la unidad de anhidroglucosa del polímero de celulosa que están reemplazados por un grupo sustituyente. Los materiales representativos incluyen un polímero seleccionado de entre el 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 GS de 1,8 y un contenido de propilo de 39,2 a 45 y un contenido hidroxi de 2,8 a 5,4 %; acetato butirato de celulosa que tiene un GS de 1,8, un contenido de acetilo de 13 a 15 % y un contenido de butirilo de 34 a 39 %; acetato butirato de celulosa que tiene un contenido de acetilo de 2 a 29 %, un contenido de butirilo de 17 a 53 % y un contenido hidroxi de 0,5 a 4,7 %; triacilato de celulosa que tiene un GS de 2,9 a 3, tal como triacetato de celulosa, trivalerato de celulosa, trilaurato de celulosa, tripatmitato de celulosa, trisuccinato de celulosa y trioctanoato de celulosa; diacilatos de celulosa que tienen un GS 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 butirato de celulosa, acetato octanoato butirato de celulosa y acetato propionato de celulosa.

Los polímeros de celulosa adicionales útiles para la preparación de una subunidad secuestrante de la invención incluyen acetato de acetaldehído, dimetilcelulosa, acetato etilcarbamato de celulosa, acetato metilcarbamato de celulosa y acetato dimetilaminocelulosa de acetato de celulosa.

El polímero acrílico se selecciona preferentemente de entre el grupo que consiste en polímeros metacrílicos, copolímeros de ácido acrílico y de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de alquilamida 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 (*p. ej.,* el copolímero de éster de alquilo inferior de ácido acrílico y el éster de alquilo inferior de ácido metacrílico) que contienen 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®. Se prefiere Eudragit RS30D. Eudragit® es un copolímero insoluble en agua de acrilato de etilo (AE), metacrilato de metilo (MM) y cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo (MTA) en el que la relación molar de MTA a los restantes componentes (AE y MM) es 1:40. Las resinas acrílicas, tales como Eudragit®, se pueden usar en forma de una dispersión acuosa o como una solución en disolventes adecuados.

En otra realización preferente, el material impermeable al agente aversivo se selecciona de entre el grupo que consiste en ácido poliláctico, ácido poliglicólico, un copolímero de ácido poliláctico y ácido poliglicólico, y combinaciones de los mismos. En determinadas otras realizaciones, el material hidrófobo incluye un polímero biodegradable que comprende un poli(ácido láctico/glicólico) ("PALG"), una polilactida, un poliglicólido, un polianhídrido, un poliortoéster, policaprolactonas, polifosfacenos, polisacáridos, polímeros proteínicos, poliésteres, polidioxanona, polígluconato, copolímeros de ácido poliláctico-óxido de polietileno, poli(hidroxibutirato), polifosfoéster o combinaciones de los mismos.

Preferentemente, el polímero biodegradable comprende un poli(ácido láctico/glicólico), un copolímero de ácido láctico y glicólico, que tiene un peso molecular de aproximadamente 2.000 a aproximadamente 500.000 daltons. La relación de ácido láctico a ácido glicólico es preferentemente de aproximadamente 100:1 a aproximadamente 25:75, siendo más preferente la relación de ácido láctico a ácido glicólico de aproximadamente 65:35.

El poli(ácido láctico/glicólico) puede prepararse por los procedimientos expuestos en la Patente de EE.UU. n.º 4,293,539 (Ludwig *y col.*). En resumen, Ludwig prepara el copolímero por condensación de ácido láctico y ácido glicólico en presencia de un catalizador de polimerización fácilmente eliminable (*p. ej.,* una resina de intercambio de iones fuerte tal como Dowex HCR-W2-H). La cantidad de catalizador no es crítica para la polimerización, pero típicamente es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 partes en peso relativo al peso total de ácido láctico y ácido glicólico combinados. La reacción de polimerización puede realizarse sin disolventes a una temperatura de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 250 °C durante aproximadamente 48 a

aproximadamente 96 horas, preferentemente a presión reducida para facilitar la eliminación de agua y los subproductos. El poli(ácido láctico/glicólico) se recupera luego filtrando la mezcla de reacción fundida en un disolvente orgánico, tal como diclorometano o acetona, y luego filtrando para eliminar el catalizador.

Los plastificantes adecuados, por ejemplo, citrato de acetiltrietilo, citrato de acetiltributilo, citrato de trietilo, ftalato de dietilo, ftalato de dibutilo o sebacato de dibutilo, también se pueden mezclar con el polímero usado para fabricar la subunidad secuestrante. También se pueden usar aditivos, tales como agentes colorantes, talco y/o estearato de magnesio, y otros aditivos para fabricar la presente subunidad secuestrante de la invención.

La subunidad secuestrante puede estar en una de varias formas diferentes. Por ejemplo, el sistema puede comprender además un segundo material impermeable al agente aversivo, en cuyo caso la unidad secuestrante comprende un agente aversivo, un primer material impermeable al agente aversivo, un segundo material impermeable al agente aversivo y un núcleo. En este caso, el núcleo está revestido con el primer material impermeable al agente aversivo, que, a su vez, está revestido con el agente aversivo, que, a su vez, está revestido con el segundo material impermeable al agente aversivo. El primer material impermeable al agente aversivo y el segundo material impermeable al agente aversivo evitan sustancialmente la liberación del agente aversivo de la subunidad secuestrante en el tracto gastrointestinal durante un período de tiempo que es mayor de 24 horas. En algunos casos, se prefiere que el primer material impermeable al agente aversivo sea el mismo que el segundo material impermeable al agente aversivo. En otros casos, el primer material impermeable al agente aversivo es diferente del segundo material impermeable al agente aversivo. Está en la habilidad del experto habitual determinar si el primer y el segundo material impermeable al agente aversivo deben ser iguales o diferentes. Los factores que influyen en la decisión en cuanto a si el primer y el segundo material impermeable al agente aversivo deberían ser iguales o diferentes pueden incluir si una capa que se va a colocar sobre el material impermeable al agente aversivo requiere determinadas propiedades para evitar disolver parte o toda la capa impermeable al agente aversivo cuando se aplica la siguiente capa o propiedades para promover la adhesión de una capa que se va a aplicar sobre la capa impermeable al agente aversivo.

Como alternativa, el agente aversivo se puede incorporar al núcleo, y el núcleo se reviste con el primer material impermeable al agente aversivo. En este caso, la invención proporciona una subunidad secuestrante que comprende un agente aversivo, un núcleo y un primer material impermeable al agente aversivo, en la que el agente aversivo está incorporado en el núcleo y el núcleo está revestido con el primer material impermeable al agente aversivo, y en la que el primer material impermeable al agente aversivo evita sustancialmente la liberación del agente aversivo de la subunidad secuestrante en el tracto gastrointestinal durante un período de tiempo que es mayor de 24 horas. Por "incorporación" y palabras procedentes de la misma, tal como se usa en el presente documento, se pretende incluir cualquier medio de incorporación, *p. ej.,* la dispersión homogénea del agente aversivo en todo el núcleo, una sola capa del agente aversivo revestido encima de un núcleo, o un sistema de múltiples capas del agente aversivo, que comprende el núcleo.

En otra realización alternativa, el núcleo comprende un material insoluble en agua, y el núcleo está revestido con el agente aversivo, que, a su vez, está revestido con el primer material impermeable al agente aversivo. En este caso, la invención proporciona además una subunidad secuestrante que comprende un agente aversivo, un primer material aversivo impermeable al agente y un núcleo, que comprende un material insoluble en agua, en la que el núcleo está revestido con el agente aversivo, que, a su vez, está revestido con el primer material impermeable al agente aversivo, y en la que el primer material impermeable al agente aversivo evita sustancialmente la liberación del agente aversivo de la subunidad secuestrante en el tracto gastrointestinal durante un período de tiempo que es mayor de 24 horas. La expresión "material insoluble en agua" tal como se usa en el presente documento, significa cualquier material que sea sustancialmente insoluble en agua. La expresión "sustancialmente insoluble en agua" no se refiere necesariamente a una insolubilidad total o del 100 % en agua. Más bien, hay diversos grados de insolubilidad en agua de los que los expertos en la técnica reconocen que tienen un beneficio potencial. Los materiales insolubles en agua preferentes incluyen, por ejemplo, celulosa microcristalina, una sal de calcio y una cera. Las sales de calcio incluyen, pero sin limitación, un fosfato de calcio (*p. ej.,* hidroxiapatita, apatita; *etc.*), carbonato de calcio, sulfato de calcio, estearato de calcio y similares. Las ceras incluyen, por ejemplo, cera de carnauba, cera de abeja, cera de petróleo, cera de candelilla y similares.

Para los fines de la invención, el agente aversivo es un antagonista del agente terapéutico

Por "antagonista del agente terapéutico" se entiende cualquier fármaco o molécula, de origen natural o sintético, que se une a la misma molécula diana (*p. ej.,* un receptor) del agente terapéutico, pero no produce una respuesta terapéutica, intracelular, o *in vivo*. A este respecto, el antagonista de un agente terapéutico se une al receptor del agente terapéutico, impidiendo así que el agente terapéutico actúe sobre el receptor, evitando así la consecución de un "máximo" en el huésped.

El agente terapéutico es un agonista opioide. Por "opioide" se pretende incluir un fármaco, hormona u otra sustancia química o biológica, natural o sintética, que tenga un(os) efecto(s) sedante(s), narcótico(s) o similar(es) de otra manera a los que contienen opio o sus derivados naturales o sintéticos. Por "agonista de opioides", a veces usado en el presente documento indistintamente con el término "opioide" y la expresión "analgésico opioide", se pretende incluir uno o más agonistas de opioides, solos o en combinación, y se pretende incluir además la base del opioide,

agonistas-antagonistas mezclados 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.

Las sales farmacéuticamente aceptables de un agonista opioide incluyen sales metálicas, tales como sal de sodio, sal de potasio, sal de cesio y similares; metales alcalinotérreos, tales como sal de calcio, sal de magnesio y similares; sales de aminas orgánicas, tales como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de diciclohexilamina, sal de *N,N'*-dibenciletilendiamina y similares; sales de ácidos inorgánicos, tales como hidrocloruro, hidrobromuro, sulfato, fosfato y similares; sales de ácidos orgánicos, 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.

Los agonistas opioides incluyen, por ejemplo, alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, ciclazocina, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, dihidrocodeína, dihidroetorfina, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, etorfina, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona,. levalorfano, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopón, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetodona, nalorfina, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenazocina, fenomorfano, fenoperidina, piminodina, piritramida, profeptazina, 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 opioide se selecciona de entre el 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. Lo más preferentemente, el agonista opioide es morfina, hidromorfona, oxicodona o hidrocodona. En una realización preferente, el agonista opioide 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 opioide 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 exponen en la Tabla 1 a continuación:

Tabla 1: 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 semisintético y antitusivo con múltiples acciones del 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 a los fármacos del tipo morfina. Al igual que otros derivados del opio, el exceso de dosis de hidrocodona deprimirá la respiración.

La hidrocodona oral también está disponible en Europa (*p. ej.,* Bélgica, Alemania, Grecia, Italia, Luxemburgo, Noruega y Suiza) como agente antitusivo. Una formulación parenteral también está disponible en Alemania como agente antitusivo. Para su uso como analgésico, el bitartrato de hidrocodona está comúnmente disponible en los Estados Unidos solo como una combinación fija con fármacos no opioides (*p. ej.,* ibuprofeno, acetaminofeno, aspirina; *etc.*) para aliviar el dolor de moderado a moderadamente intenso.

Una forma de dosificación común de hidrocodona está en combinación con acetaminofeno y está disponible en el mercado, por ejemplo, como Lortab® en los Estados Unidos de UCB Pharma, Inc. (Bruselas, Bélgica), como 2,5/500 mg, 51500 mg, 7,5/500 mg y 10/500 mg de comprimidos de hidrocodona/acetaminofeno. Los comprimidos también están disponibles en la relación de 7,5 mg de bitartrato de hidrocodona y 650 mg de acetaminofeno y un bitartrato de hidrocodona de 7,5 mg y 750 mg de acetaminofeno. La hidrocodona, en combinación con aspirina, se administra en una forma de dosificación oral a los adultos generalmente en 1-2 comprimidos cada 4-6 horas según sea necesario

para aliviar el dolor.
La forma del 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. Vicoprofen®, disponible en el mercado en los EE. UU. De Knoll Laboratories (Mount Olive, Nueva Jersey), es un comprimido que contiene 7,5 mg de bitartrato de hidrocodona y 200 mg de ibuprofeno. Se contempla que la invención abarque todas estas formulaciones, con la inclusión del antagonista opioide y/o el agente aversivo en forma secuestrada como parte de una subunidad que comprende un agonista opioide.

La oxicodona, químicamente conocida como 4,5-epoxi-14-hidroxi-3-metoxi-17-metilmorfinan-6-ona, es un agonista opioide cuya principal acción terapéutica es la analgesia. Otros efectos terapéuticos de la oxicodona incluyen ansiolisis, euforia y sensaciones de relajación. No se conoce el mecanismo preciso de su acción analgésica, pero se han identificado receptores opioides específicos del SNC para compuestos endógenos con actividad similar a los opioides en todo el cerebro y la médula espinal y juegan un papel en los efectos analgésicos de este fármaco.

La oxicodona está disponible en el mercado en los Estados Unidos, *p. ej.,* como Oxycotin® de Purdue Pharma LP (Stamford, Connecticut), como comprimidos de liberación controlada para la administración oral que contienen 10 mg, 20 mg, 40 mg u 80 mg de clorhidrato de oxicodona, y como OxyIR™, también de Purdue Pharma LP, como cápsulas de liberación inmediata que contienen 5 mg de clorhidrato de oxicodona. Se contempla que la invención abarque todas estas formulaciones, con la inclusión de un antagonista opioide y/o un agente aversivo en forma secuestrada como parte de una subunidad que comprende un agonista opioide.

La hidromorfona oral está disponible en el mercado en los Estados Unidos, *p. ej.,* como Dilaudid® de Abbott Laboratories (Chicago, Illinois).

La morfina oral está disponible en el mercado en los Estados Unidos, *p. ej.,* como Kadian® de Paulding Laboratories (Piscataway, Nueva Jersey).

En realizaciones en las que el agonista opioide 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 unidad de dosificación. En las formas de dosificación oral de liberación sostenida en las que la hidromorfona es el opioide terapéuticamente activo, se incluye en una cantidad de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 64 mg de clorhidrato de hidromorfona. En otra realización, el agonista de opioide 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 opioide comprende oxicodona y las formas de dosificación oral de liberación sostenida incluyen de aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 800 mg de oxicodona. En determinadas realizaciones preferentes, las formas de dosificación oral de liberación sostenida incluyen de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 30 mg de oxicodona. Las formulaciones de oxicodona de liberación controlada son conocidas en la técnica. Los siguientes documentos describen diversas formulaciones de oxicodona de liberación controlada adecuadas para su uso en la invención descrita en el presente documento, y los procedimientos para su fabricación: Patente de los EE.UU. n.º 5.266.331; 5.549.912; 5.508.042; y 5.656.295. El agonista opioide puede comprender tramadol y las formas de dosificación oral de liberación sostenida pueden incluir de aproximadamente 25 mg a 800 mg de tramadol por unidad de dosificación.

El agente aversivo es un antagonista opioide, tal como naltrexona, naloxona, nalmefeno, ciclazacina, levalorfano, derivados o complejos de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y combinaciones de los mismos. Más preferentemente, el antagonista opioide es naloxona o naltrexona. Por "antagonista opioide" se entiende que incluye uno o más antagonistas opioides, solos o en combinación, y se entiende además que incluye 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 de sodio, sal de potasio, sal de cesio y similares; metales alcalinotérreos, tales como sal de calcio, sal de magnesio y similares; sales de aminas orgánicas, tales como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de diciclohexilamina, sal de *N,N*-dibenciletilendiamina y similares; sales de ácidos inorgánicos, tales como hidrocloruro, hidrobromuro, sulfato, fosfato y similares; sales de ácidos orgánicos, tales como formiato, acetato, trifluornacetato, maleato, tartrato y similares; sulfonatos, tales como metanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato y similares; sales de aminoácidos, tales como arginato, asparaginato, glutamato y similares. En determinadas realizaciones, la cantidad del antagonista opioide, presente en forma secuestrada, puede ser de aproximadamente 10 ng a aproximadamente 275 mg. En una realización preferente, cuando el antagonista es naltrexona, es preferente que la forma de dosificación intacta libere menos de 0,125 mg o menos en 24 horas, con 0,25 mg o más de naltrexona liberada después de 1 hora cuando la forma de dosificación se aplasta o mastica.

En una realización preferente, el antagonista opioide comprende naloxona. La naloxona es un antagonista opioide, que casi no tiene efectos agonistas. Las dosis subcutáneas de hasta 12 mg de naloxona no producen efectos subjetivos discernibles, y 24 mg de naloxona solo causan una leve somnolencia. Las pequeñas dosis (0,4-0,8 mg) de naloxona administradas por vía intramuscular o intravenosa en el hombre evitan o revierten de inmediato los efectos del agonista opioide similar a la morfina. Se ha notificado 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 inmediatamente

después de la administración intravenosa. El fármaco se absorbe después de la administración oral, pero se ha notificado que se metaboliza rápidamente a una forma inactiva en su primer paso a través del hígado, de manera que se ha notificado que tiene una potencia significativamente menor que cuando se administra por vía parenteral. Se ha notificado que las dosificaciones orales de más de 1 g se metabolizan casi por completo en menos de 24 horas. Se ha notificado que el 25 % de la naloxona administrada por vía sublingual se absorbe (Weinberg *y col.,* Clin. Pharmacol. Ther. 44:335-340 (1988)).

En otra realización preferente, el antagonista opioide comprende naltrexona. En el tratamiento de pacientes previamente adictos a los opioides, la naltrexona se ha usado en grandes dosis orales (más de 100 mg) para evitar los efectos euforizantes de los agonistas opioides. Se ha notificado que la naltrexona ejerce una fuerte acción de bloqueo preferencial contra sitios mu sobre delta. La naltrexona es conocida como un congénere sintético de oximorfona sin propiedades agonistas opioides, y difiere en su estructura de la oximorfona por el reemplazo del grupo metilo localizado en el átomo de nitrógeno de la oximorfona por un grupo ciclopropilmetilo. La sal clorhidrato de naltrexona es soluble en agua hasta aproximadamente 100 mg/cc. Las propiedades farmacológicas y farmacocinéticas de la naltrexona se han evaluado en múltiples estudios en animales y clínicos. Véase, *p. ej.,* Gonzalez *y col.,* Drugs 35:192-213 (1988). Después de la administración oral, la naltrexona se absorbe rápidamente (en 1 hora) y tiene una biodisponibilidad oral que oscila entre 5-40 %. La unión a proteínas de naltrexona es aproximadamente del 21 % y el volumen de distribución después de la administración de una sola dosis es de 16,1 l/kg.

La naltrexona está disponible en el mercado en forma de comprimido (Revia.RTM, DuPont (Wilmington, Delaware)) para el tratamiento de la dependencia del alcohol y para el bloqueo de opioides administrados exógenamente. Véase, *p. ej.,* Revia (comprimidos de clorhidrato de naltrexona), Physician's Desk Reference, 51ª ed., Montvale, NJ; y Medical Economics 51: 957-959 (1997). Una dosificación de 50 mg de Revia® bloquea los efectos farmacológicos de 25 mg de heroína IV administrada durante hasta 24 horas. Se sabe que, cuando se administra conjuntamente con morfina, la heroína u otros opioides en base crónica, la naltrexona bloquea el desarrollo de la dependencia física a los opioides. Se cree que el procedimiento por el cual la naltrexona bloquea los efectos de la heroína es por su unión de manera competitiva a los receptores opioides. La naltrexona se ha usado para tratar la adicción a los narcóticos mediante el bloqueo completo de los efectos de los opioides. Se ha encontrado que el uso más exitoso de la naltrexona para la adicción a los anarcóticos es con los adictos a los narcóticos que tengan un buen pronóstico, como parte de un programa integral ocupacional o de rehabilitación que implica el control del comportamiento u otros procedimientos que potencian el cumplimiento. Para el tratamiento de la dependencia a los narcóticos con naltrexona, es deseable que el paciente esté libre de opioides durante al menos 7-10 días. La dosificación inicial de naltrexona para dichos fines ha sido típicamente de aproximadamente 25 mg, y si no se producen signos de abstinencia, la dosificación puede aumentarse a 50 mg por 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 también se ha usado para el tratamiento del alcoholismo como un accesorio de los procedimientos sociales y psicoterapéuticos.

Otros antagonistas opioides preferentes incluyen, por ejemplo, ciclazocina y naltrexona, que tienen sustituciones de ciclopropilmetilo en el nitrógeno, mantienen gran parte de su eficacia por vía oral y duran más, con duraciones próximas a las 24 horas después de la administración oral.

Los procedimientos para preparar 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 (ed), 20ª edición, y el Ejemplo 2 expuesto a continuación. Las subunidades secuestrantes se pueden preparar mediante cualquier procedimiento adecuado para proporcionar, por ejemplo, perlas, microgránulos, gránulos, esferoides y similares.

Los esferoides o perlas, revestidos con un principio activo pueden prepararse, por ejemplo, disolviendo el principio activo en agua y pulverizando luego la solución sobre un sustrato, por ejemplo, perlas nu pariel 18/20, usando un inserto Wurster. Opcionalmente, también se añaden ingredientes adicionales antes de revestir las perlas con el fin de ayudar al principio activo a unirse a los sustratos, y/o a colorear la solución; *etc.* El material activo en el sustrato resultante opcionalmente puede revestirse con un material de barrera para separar el agente terapéuticamente activo del siguiente revestimiento de material, *p. ej.,* material retardante de la liberación. Preferentemente, el material de barrera es un material que comprende hidroxipropilmetilcelulosa. Sin embargo, se puede usar cualquier formador de película conocido en la técnica. Preferentemente, el material de barrera no afecta la velocidad de disolución del producto final.

Los microgránulos que comprenden un principio activo se pueden preparar, por ejemplo, mediante una técnica de microgranulación por fusión. Típico de dichas técnicas es cuando el principio activo en forma finamente dividida se combina con un aglutinante (también en forma de partículas) y otros ingredientes inertes opcionales, y posteriormente la mezcla se microgranula, *p. ej.,* trabajando mecánicamente la mezcla en un mezclador de alto cizallamiento para formar los microgránulos (*p. ej.,* microgránulos, gránulos, esferas, perlas; *etc.,* denominados colectivamente en el presente documento "microgránulos"). Posteriormente, los microgránulos se pueden tamizar con el fin de obtener microgránulos del tamaño requerido. El material aglutinante está preferentemente en forma de partículas y tiene un punto de fusión por encima de aproximadamente 40 °C. Las sustancias aglutinantes adecuadas

incluyen, por ejemplo, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, otras grasas hidrogenadas, alcoholes grasos, ésteres de ácidos grasos, glicéridos de ácidos grasos y similares.

El diámetro de la abertura de la extrusora o del orificio de salida también se puede ajustar para variar el espesor de los cordones extruidos. Además, la parte de salida de la extrusora no necesita ser redonda; puede ser oblongo, rectangular; *etc.* Los cordones que salen se pueden reducir a partículas usando un cortador de alambre caliente, una guillotina; *etc.*

El sistema multiparticulado extruido por fusión puede estar, por ejemplo, en forma de gránulos, esferoides, microgránulos o similares, dependiendo del orificio de salida de la extrusora. Las expresiones "multiparticula(s) extruida(s) por fusión" y "sistema (s) multiparticulado(s) extruído(s) por fusión" y "partículas extruidas por fusión" se usan indistintamente en el presente documento e incluyen una pluralidad de subunidades, preferentemente dentro de un intervalo de tamaño y/o forma similar. Las multipartículas extruidas por fusión están preferentemente en un intervalo de entre aproximadamente 0,1 a aproximadamente 12 mm de longitud y tienen un diámetro de entre aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 mm. Además, las multipartículas extruidas por fusión pueden tener cualquier forma geométrica dentro de este intervalo de tamaño. Como alternativa, el producto extruido simplemente puede cortarse en las longitudes deseadas y dividirse en dosis unitarias del agente terapéuticamente activo sin la necesidad de una etapa de esferización.

El sustrato también puede prepararse mediante una técnica de granulación. En general, las técnicas de granulación por fusión implican fundir un material hidrófobo normalmente sólido, *p. ej.,* una cera, e incorporar un principio activo en el mismo. Para obtener una forma de dosificación de liberación sostenida, puede ser necesario incorporar un material hidrófobo adicional.

Se puede aplicar una composición de revestimiento sobre un sustrato pulverizando sobre el sustrato usando cualquier equipo de pulverización adecuado. Por ejemplo, se puede usar un sistema de lecho fluidizado Wuster en el que un flujo de aire desde abajo, fluidiza el material revestido y efectúa el secado, mientras se pulveriza el revestimiento de polímero insoluble. El espesor del revestimiento dependerá de las características de la composición de revestimiento particular, y puede determinarse usando experimentación habitual.

Se puede emplear cualquier forma de preparación de una subunidad. A modo de ejemplo, una subunidad en forma de un microgránulo o similar puede prepararse extruyendo conjuntamente un material que comprende el agonista opioide y un material que comprende el antagonista opioide y/o el agente aversivo en forma secuestrada. La composición agonista opioide incluye, *p. ej.,* revestimientos, comprendiendo el material el antagonista en forma secuestrada. Una perla, por ejemplo, puede prepararse revistiendo un sustrato que comprende un antagonista opioide en forma secuestrada con una solución que comprende un agonista opioide.

Las subunidades secuestrantes de la invención son particularmente muy adecuadas para su uso en composiciones que comprenden la subunidad secuestrante y un agente terapéutico en forma liberable. Por "forma liberable" se entiende que incluye formas de liberación inmediata, de liberación intermedia y de liberación sostenida. El agente terapéutico se puede formular para proporcionar la liberación inmediata del agente terapéutico. En realizaciones preferentes, la composición proporciona la liberación sostenida del agente terapéutico.

En una realización preferente, la forma de dosificación oral de la invención puede formularse para proporcionar una duración incrementada de la acción terapéutica que permita una dosificación de una vez al día. En general, se usa un material retardador de la liberación para proporcionar la mayor duración de la acción terapéutica. Preferentemente, la dosificación de una vez al día se proporciona mediante las formas de dosificación y los procedimientos descritos en la Solicitud de Patente de los EE.UU. n.º (desconocida) de Boehm, titulada "Formulaciones de opioides de liberación sostenida y procedimientos de uso", presentada el 22 de septiembre de 2003.

Los materiales retardadores de la liberación preferentes incluyen polímeros acrílicos, alquilcelulosas, goma laca, zeína, aceite vegetal hidrogenado, aceite de ricino hidrogenado y combinaciones de los mismos. En determinadas realizaciones preferentes, el material retardador de la liberación es un polímero acrílico farmacéuticamente aceptable, que incluye copolímeros de ácido acrílico y de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cinaoetilo, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de alquilamida ácido metacrílico, poli(metacrilato de metilo), poli(anhídrido de ácido metacrílico), metacrilato de metilo, polimetacrilato, copolímero de poli(metacrilato de metilo), poliacrilamida, copolímero de metacrilato de aminoalquilo y copolímeros de metacrilato de glicidilo. En determinadas realizaciones preferentes, 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 National Formulary, publicada por la Convención de la farmacopea de los Estados Unido Inc (Rockville, Maryland), como copolímeros totalmente polimerizados de ésteres de ácido acrílico y metacrílico con un bajo contenido de grupos de amonio cuaternario. En otras realizaciones preferentes, el material retardador de la liberación es un material alquil celulósico, tal como etilcelulosa. Los expertos en la técnica apreciarán que otros polímeros celulósicos, que incluyen otros polímeros alquil celulósicos, pueden ser sustituidos por parte o la totalidad de la etilcelulosa.

También se pueden usar agentes modificadores de la liberación, que afectan las propiedades de liberación del material retardador de la liberación. En una realización preferente, el agente modificador de la liberación funciona como un formador de poros. El formador de poros puede ser orgánico o inorgánico e incluye materiales que pueden disolverse, extraerse o lixiviarse del revestimiento en el entorno de uso. El formador de poros puede comprender uno o más polímeros hidrófilos, tales como hidroxipropilmetilcelulosa. En determinadas realizaciones preferentes, el agente modificador de la liberación se selecciona de entre hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa, estearatos metálicos y combinaciones de los mismos.

El material retardador de la liberación también puede incluir un agente promotor de la erosión, tal como almidón y gomas; un agente modificador de la liberación útil para fabricar lámina microporosa en el entorno de uso, tal como policarbonatos compuestos por poliésteres lineales de ácido carbónico en los que los grupos carbonato vuelven a aparecer en la cadena polimérica; y/o un polímero semipermeable.

El material retardador de la liberación también puede incluir un medio de salida que comprende al menos un pasadizo, orificio o similar. El pasadizo puede formarse mediante procedimientos tales como los desvelados en la Patente de EE.UU. n.º 3.845.770; 3.916.889; 4.063.064; y 4.088.864. El pasadizo puede tener cualquier forma, tal como redonda, triangular, cuadrada, elíptica, irregular; *etc.*

En determinadas realizaciones, el agente terapéutico en forma de liberación sostenida puede incluir una pluralidad de sustratos que comprenden el principio activo, cuyos sustratos están revestidos con un revestimiento de liberación sostenida que comprende un material retardador de la liberación.

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

En determinadas realizaciones preferentes, puede usarse más de un sistema multiparticulado, mostrando cada uno diferentes características, tales como dependencia del pH de la liberación, tiempo de liberación en diversos medios (*p. ej.,* ácido, base, fluido intestinal simulado), liberación *in vivo,* tamaño y composición.

Para obtener una liberación sostenida del agente terapéutico de una manera suficiente para proporcionar un efecto terapéutico para las duraciones sostenidas, el agente terapéutico se puede revestir con una cantidad de material retardador de la liberación suficiente para obtener un nivel de ganancia de peso de aproximadamente 2 a aproximadamente 30 %, aunque el revestimiento puede ser mayor o menor dependiendo de las propiedades físicas del agente terapéutico particular utilizado y la velocidad de liberación deseada, entre otras cosas. Además, puede haber más de un material retardador de la liberación usado en el revestimiento, así como otros diversos excipientes farmacéuticos.

Los disolventes típicamente usados para el material retardador de la liberación incluyen disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, metanol, etanol, cloruro de metileno y combinaciones de los mismos.

En determinadas realizaciones de la invención, el material retardador de la liberación está 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 adicionalmente las propiedades físicas de la película. Por ejemplo, debido a que la etilcelulosa tiene una temperatura de transición vítrea relativamente alta y no forma películas flexibles en condiciones normales de revestimiento, es necesario plastificar la etilcelulosa antes de usarla como material de revestimiento. En general, la cantidad de plastificante incluida en una solución de revestimiento se basa en la concentración del formador de película, *p. ej.,* más frecuentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 por ciento en peso del formador de película. Sin embargo, las concentraciones del plastificante pueden determinarse mediante experimentación habitual.

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 que se puedan usar otros plastificantes (tales como monoglicéridos acetilados, ésteres de ftalato, aceite de ricino, etc.).

Ejemplos de plastificantes para los polímeros acrílicos incluyen ésteres de ácido cítrico, tales como citrato de trietilo NF21, citrato de tributilo, ftalato de dibutilo y posiblemente 1,2-propilenglicol, polietilenglicoles, propilenglicol, ftalato de dietilo, aceite de ricino y triacetina, aunque es posible que se puedan usar otros plastificantes (tales como monoglicéridos acetilados, ésteres de ftalato, aceite de ricino, *etc.*).

El perfil de liberación sostenida de la liberación del fármaco en las formulaciones de la invención (*in vivo* o *in vitro*) se puede alterar, por ejemplo, usando más de un material retardador de la liberación, variando el espesor del material retardador de la liberación, cambiando el material retardador de liberación particular usado, alterando las cantidades relativas de material retardador de la liberación, alterando la manera en que se añade el plastificante (*p. ej.,* cuando el revestimiento de liberación sostenida se obtiene de una dispersión acuosa de polímero hidrófobo), variando la

cantidad de plastificante en relación con el material retardador, mediante la inclusión de ingredientes o excipientes adicionales, alterando el procedimiento de fabricación; *etc.*

En determinadas otras realizaciones, la forma de dosificación oral puede utilizar una matriz de liberación sostenida multiparticulada.

En determinadas realizaciones, la matriz de liberación sostenida comprende un polímero hidrófilo y/o hidrófobo, tal como gomas, éteres de celulosa, resinas acrílicas y materiales procedentes de proteínas. De estos polímeros, se prefieren los éteres de celulosa, específicamente las hidroxialquilcelulosas y las carboxialquilcelulosas. La forma de dosificación oral puede contener entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 80 % (en peso) de al menos un polímero hidrófilo o hidrófobo.

El material hidrófobo se selecciona preferentemente de entre el grupo que consiste en alquilcelulosa, polímeros y copolímeros de ácido acrílico y metacrílico, goma laca, zeína, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado o mezclas de los mismos. Preferentemente, el material hidrófobo es un polímero acrílico farmacéuticamente aceptable, que incluye copolímeros de ácido acrílico y de ácido metacrílico, metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), poli (ácido metacrílico), copolímero de ácido metacrílico alquilamina, poli(metacrilato de metilo), poli (ácido metacrílico) (anhídrido), polimetacrilato, poliacrilamida, poli(anhídrido de ácido metacrílico) y copolímeros de metacrilato de glicidilo. En otras realizaciones, el material hidrófobo también puede incluir hidroxialquilcelulosas tales como hidroxipropilmetilcelulosa y mezclas de las anteriores.

Los materiales hidrófobos preferentes son insolubles en agua 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 (como alcohol laurílico, miristílico, estearílico, cetílico preferentemente cetoestearílico), ácidos grasos, incluidos ésteres de ácidos grasos, glicéridos de ácidos grasos (mono-, di- y tri-glicéridos), grasas hidrogenadas, hidrocarburos, ceras normales, ácido esteárico, alcohol estearílico y materiales hidrófobos e hidrófilos que tienen cadenas principales de hidrocarburos. Las ceras adecuadas incluyen cera de abejas, glicocera, cera de ricino, cera de carnauba y sustancias similares a la cera, *p. ej.,* material normalmente sólido a temperatura ambiente y que tiene un punto de fusión de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 100 °C.

Preferentemente, se incluye una combinación de dos o más materiales hidrófobos en las formulaciones de la matriz. Si se incluye un material hidrófobo adicional, preferentemente es una cera natural o sintética, un ácido graso, un alcohol graso o mezclas de los mismos. Ejemplos incluyen cera de abeja, cera de carnauba, ácido esteárico y alcohol estearílico.

En otras realizaciones, la matriz de liberación sostenida comprende hidrocarburos digeribles de cadena larga (*p. ej.*, $C_8$-$C_{50}$, preferentemente $C_{12}$-$C_{40}$) sustituidos o no sustituidos, tales como ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres glicerílicos de ácidos grasos, aceites y ceras minerales y vegetales. Se prefieren los hidrocarburos que tienen un punto de fusión de entre aproximadamente 25 °C y 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 60 % (en peso) de al menos un hidrocarburo digerible de cadena larga.

Además, la matriz de liberación sostenida puede contener hasta 60 % (en peso) de al menos un polialquilenglicol.

En una realización preferente, la matriz comprende al menos una hidroxialquilcelulosa soluble en agua, al menos un alcohol alifático $C_{12}$-$C_{36}$, preferentemente $C_{14}$-$C_{22}$, y, opcionalmente, al menos un polialquilenglicol. Al menos una hidroxialquilcelulosa es preferentemente una hidroxialquilcelulosa ($C_1$-$C_6$), tal como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y, preferentemente, hidroxietilcelulosa. La cantidad de al menos una hidroxialquilcelulosa en forma de dosificación oral vendrá determinada, entre otras cosas, por la velocidad precisa de liberación de opioide requerida. La cantidad del al menos un alcohol alifático en la presente forma de dosificación oral vendrá determinada por la velocidad precisa de liberación de opioide requerida. Sin embargo, también dependerá de si al menos un polialquilenglicol está ausente de la forma de dosificación oral.

En determiandas realizaciones, un agente esferonizante, junto con el principio activo, puede ser esferonizado 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 insoluble en agua, 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 generalmente incluirá un material insoluble en agua tal como (a) una cera, sola o en una mezcla con un alcohol graso, o (b) goma laca o zeína.

Preferentemente, la subunidad secuestrante comprende el agente terapéutico en forma de liberación sostenida. La subunidad de liberación sostenida se puede preparar mediante cualquier procedimiento adecuado. Por ejemplo, se puede aplicar una dispersión acuosa plastificada del material retardador de la liberación sobre la subunidad que comprende el agonista opioide. Se aplica preferentemente una cantidad suficiente de la dispersión acuosa de

material retardador de la liberación para obtener una liberación sostenida predeterminada del agonista opioide cuando el sustrato revestido se expone a soluciones acuosas, *p. ej.*, fluido gástrico, teniendo en cuenta las características físicas del agonista opioide, la forma de incorporación del plastificante; *etc*. Opcionalmente, se puede aplicar un revestimiento adicional de un formador de película, tal como Opadry (Colorcon, West Point, Virginia), después del revestimiento con el material retardador de la liberación.

La subunidad se puede curar con el fin de 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 horno a una temperatura superior a la temperatura de transición vítrea del polímero acrílico plastificado durante el período de tiempo requerido. La temperatura y el tiempo óptimos para la formulación particular pueden ser determinados por la experimentación habitual.

Una vez preparada, la subunidad se puede combinar con al menos una subunidad adicional y, opcionalmente, otros excipientes o fármacos para proporcionar una forma de dosificación oral.

Además de los ingredientes anteriores, una matriz de liberación sostenida también puede contener cantidades adecuadas de otros materiales, *p. ej.*, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, adyuvantes de granulación, colorantes, aromatizantes y sustancias de deslizamiento que son 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. A este respecto, alterar la composición de la invención de una manera para obtener el agente terapéutico dará como resultado la destrucción de la subunidad secuestrante, de manera que el agente aversivo se libera y se mezcla con el agente terapéutico. Por consiguiente, el agente aversivo no se puede separar del agente terapéutico, y el agente terapéutico no se puede administrar en ausencia del agente aversivo. Los procedimientos para determinar la fragilidad mecánica de la subunidad secuestrante y de un agente terapéutico son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, el Ejemplo 3 expuesto a continuación.

La composición de la invención puede contener más de un agente terapéutico para proporcionar un efecto terapéutico sustancialmente equivalente. Como alternativa, la forma de dosificación puede contener cantidades equivalentes molares de otras sales de los agentes terapéuticos útiles en la invención. A modo de ejemplo, se puede incluir una combinación de dos agonistas opioides en la forma de dosificación. Por tanto, en determinadas realizaciones, se puede incluir una combinación de dos agonistas opioides en la misma subunidad, además del antagonista opioide y/o el agente aversivo. Por ejemplo, la subunidad puede incluir dos agonistas opioides que tienen propiedades diferentes, tales como semivida, solubilidad, potencia y una combinación de cualquiera de las anteriores. Además, la forma de dosificación puede incluir subunidades que comprenden diferentes agonistas opioides o las subunidades se pueden dispersar en una matriz que comprende diferentes agonistas opioides.

La composición de la invención puede estar en cualquier forma o formulación de dosificación adecuada, (véase, *p. ej.,* Pharmaceutics and Pharmacy Practice, JB Lippincott Company, Filadelfia, PA, Banker y Chalmers, eds., páginas 238-250 (1982)).

Las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden consistir en (a) soluciones líquidas, tales como una cantidad eficaz del inhibidor disuelto en diluyentes, tales como agua, solución salina o zumo de naranja; (b) cápsulas, bolsitas, comprimidos, pastillas para chupar y trosciscos, cada una conteniendo una cantidad predeterminada del principio activo, como sólidos o gránulos; (c) polvos; (d) suspensiones en un líquido adecuado; 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 de cápsulas pueden ser del tipo de gelatina de cubierta dura o blanda habitual que contiene, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes y cargas inertes, tales como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio y almidón de maíz. Las formas de comprimido pueden incluir una o más de lactosa, sacarosa, manitol, almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico, celulosa microcristalina, goma arábiga, gelatina, goma guar, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa de sodio, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, ácido esteárico y otros excipientes, colorantes, diluyentes, agentes tamponantes, agentes disgregantes, agentes humectantes, conservantes, agentes aromatizantes y excipientes farmacológicamente compatibles. Las formas de pastillas para chupar pueden comprender el principio activo con sabor, generalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto, así como pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga, emulsiones, geles, y similares que contienen, además del principio activo, los excipientes que se conocen en la técnica.

Un experto en la técnica apreciará fácilmente que las composiciones de la invención se pueden modificar de varias maneras, de manera que la eficacia terapéutica de la composición se aumenta a través de la modificación. Por ejemplo, el agente terapéutico o la subunidad secuestrante podría conjugarse directa o indirectamente a través de un engarce a un resto dirigido. La práctica de conjugar agentes terapéuticos o subunidades secuestrantes con restos dirigidos es conocida en 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. El término "resto dirigido" tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier molécula o agente que específicamente reconoce y se une a un receptor de superficie celular, de manera que el

resto dirigido dirige la entrega del agente terapéutico o la subunidad secuestrante a una población de células en la se expresa el receptor.
Los restos dirigidos incluyen, pero sin limitación, anticuerpos, o fragmentos de los mismos, péptidos, hormonas, factores de crecimiento, citoquinas y cualquier otro ligando natural o no natural, que se una a los receptores de la superficie celular. El término "engarce", tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier agente o molécula que entrecruza el agente terapéutico o la subunidad secuestrante al resto dirigido. Un experto habitual en la técnica reconoce que los sitios en el agente terapéutico o la subunidad secuestrante, que no son necesarios para la función del agente o la subunidad secuestrante, son sitios ideales para unir un engarce y/o un resto dirigido, a condición de que el engarce y/o el resto dirigido, una vez unido al agente o a la subunidad secuestrante, no interfiere(n) con la función del agente terapéutico o la subunidad secuestrante.

Con respecto a las composiciones de la presente invención, la composición es una forma de dosificación oral. Por "forma de dosificación oral" se entiende que incluye una forma farmacéutica unitaria prescrita o destinada a la administración oral que comprende subunidades. Deseablemente, la composición comprende la subunidad secuestrante revestida con el agente terapéutico en forma liberable, formando así 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 compuestas.

En realizaciones preferentes, las formas de dosificación oral se preparan para incluir una cantidad eficaz de subunidades extruidas por fusión en forma de multipartículas dentro de una cápsula. Por ejemplo, una pluralidad de las mulipartículas extruidas por fusión puede colocarse en una cápsula de gelatina en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis de liberación eficaz cuando se ingiere y se pone en contacto con el fluido gástrico.

En otra realización preferente, las subunidades, *p. ej.,* en forma de multipartículas, se pueden comprimir en un comprimido oral usando un equipo de formación de comprimidos convencional usando técnicas convencionales. Las técnicas y composiciones para fabricar comprimidos (comprimidos y moldeados), cápsulas (gelatina dura y blanda) y píldoras también se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, (Aurther Osol., editor), 1553-1593 (1980). Los excipientes en la formulación de comprimidos pueden incluir, por ejemplo, un diluyente inerte tal como lactosa, agentes de granulación y de disgregación, tales como almidón de maíz, agentes aglutinantes, tales como almidón, y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio.

En otra realización preferente más, las subunidades se añaden durante el procedimiento de extrusión y el producto extruido se puede conformar en comprimidos como se establece en la Patente de EE.UU n.º 4.957.681 (Klimesch *y col.*,).

Opcionalmente, los sistemas o comprimidos multiparticulados de liberación sostenida, extruidos por fusión, pueden revestirse, o la cápsula de gelatina puede revestirse adicionalmente, con un revestimiento de liberación sostenida, tal como los revestimientos de liberación sostenida descritos en el presente documento. Dichos revestimientos son particularmente útiles cuando la subunidad comprende un agonista opioide en forma liberable, pero no en forma de liberación sostenida. Los revestimientos incluyen preferentemente una cantidad suficiente de un material hidrófobo para obtener un nivel de ganancia de peso de aproximadamente 2 a aproximadamente 30 por ciento, aunque el revestimiento puede ser mayor, dependiendo de las propiedades físicas del analgésico opioide particular utilizado y la velocidad de liberación deseada, entre otras cosas.

Las formas de dosificación extruidas por fusión pueden incluir además combinaciones de multipartículas extruidas por fusión que contienen uno o más de los agentes terapéuticamente activos antes de ser encapsulados. Además, las formas de dosificación también pueden incluir una cantidad de un agente terapéutico de liberación inmediata para un efecto terapéutico rápido. El agente terapéutico de liberación inmediata se puede incorporar o revestir sobre la superficie de las subunidades después de la preparación de las formas de dosificación (*p. ej.*, revestimiento de liberación controlada o basado en matriz). Las formas de dosificación también pueden contener una combinación de perlas de liberación controlada y multipartículas de matriz para conseguir un efecto deseado.

Las formulaciones de liberación sostenida preferentemente liberan lentamente el agente terapéutico, *p. ej.,* cuando se ingieren y se exponen a fluidos gástricos, y luego a fluidos intestinales. El perfil de liberación sostenida de las formulaciones extruidas por fusión puede alterarse, por ejemplo, variando la cantidad de retardador, *p. ej.,* material hidrófobo, variando la cantidad de plastificante relativo al material hidrófobo, mediante la inclusión de ingredientes o excipientes adicionales, alterando el procedimiento de fabricación; *etc.*

En otras realizaciones, el material extruido por fusión se prepara sin la inclusión de las subunidades, que se añaden posteriormente al producto extruido. Dichas formulaciones pueden tener las subunidades y otros fármacos mezclados junto con el material de matriz extruido, y luego la mezcla se forma en comprimidos con el fin de proporcionar una liberación lenta del agente terapéutico u otros fármacos. Dichas formulaciones pueden ser particularmente ventajosas, por ejemplo, cuando el agente terapéuticamente activo incluido en la formulación es sensible a las temperaturas necesarias para suavizar el material hidrófobo y/o el material retardador.

En determinadas realizaciones, la liberación del agente aversivo de la subunidad o composición secuestrante se expresa en términos de una relación de la liberación conseguida después de la alteración, *p. ej.,* mediante aplastado o masticación, relativo a la cantidad liberada de la formulación intacta. Por lo tanto, la relación se expresa como [Aplastado]: [Total], y se desea que esta relación tenga un intervalo numérico de al menos aproximadamente 4:1 o mayor (*p. ej.,* liberación aplastada en 1 hora/liberación intacta en 24 horas). En determinadas realizaciones, la relación del agente terapéutico y el agente aversivo, presente 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 15:1. a aproximadamente 30:1 en peso. La relación en peso del agente terapéutico al agente aversivo se refiere al peso de los principios activos. Por tanto, por ejemplo, el peso del agente terapéutico excluye el peso del revestimiento, matriz u otro componente que hace que el agente aversivo se secuestre, u otros excipientes posibles se asocien con las partículas del agente aversivo. En determinadas realizaciones preferentes, la relación es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 10:1 en peso. Debido a que en determinadas realizaciones, el agente aversivo está en una forma secuestrada, la cantidad de dicho agente aversivo dentro de la forma de dosificación puede variarse más ampliamente que las formas de dosificación de la combinación de agente terapoéutico/agente aversivo, en la que ambas están disponibles para la liberación tras la administración, ya que la formulación no depende del metabolismo diferencial o del aclaramiento hepático para un funcionamiento adecuado. Por razones de seguridad, la cantidad del agente aversivo presente en una forma sustancialmente no liberable se selecciona para que no sea nociva para los seres humanos, incluso si se libera completamente en condiciones de alteración.

Las composiciones de la invención son particularmente muy adecuadas para su uso en la prevención del abuso de un agente terapéutico. A este respecto, la invención también desvela un procedimiento para evitar el abuso de un agente terapéutico por un huésped. El procedimiento comprende incorporar el agente terapéutico en cualquiera de las composiciones de la invención. Tras la administración de la composición de la invención al huésped, se evita sustancialmente que el agente aversivo se libere en el tracto gastrointestinal durante un período de tiempo que es mayor de 24 horas. Sin embargo, si el húesped altera las composiciones, la subunidad secuestrante, que es mecánicamente frágil, se romperá y, por lo tanto, permitirá que se libere el agente aversivo. Dado que la fragilidad mecánica de la subunidad secuestrante es la misma que la del agente terapéutico en forma liberable, el agente aversivo se mezclará con el agente terapéutico, de manera que la separación entre los dos componentes sea prácticamente imposible.

El término "huésped" tal como se usa en el presente documento se refiere a cualquier huésped adecuado. Preferentemente, el huésped es un mamífero. Un mamífero especialmente preferente es el ser humano.

**Ejemplos**

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención, pero, por supuesto, no deben interpretarse de ninguna manera como limitantes de su alcance.

**Ejemplo 1 (para referencia)**

Este ejemplo demuestra múltiples formas secuestradas de agentes aversivos de la técnica anterior y cómo liberan cantidades sustanciales del agente aversivo dentro de un período de tiempo de 24 horas.

Una primera forma secuestrada de un agente aversivo comprendía los siguientes componentes:

Formulación del núcleo:

| | |
|---|---|
| Naltrexone HCl | 70,0 g |
| Methocel E5P | 5,0 g |
| Esferas de azúcar (malla n.º 16-18) | 700,0 g |
| Alcohol etílico (desnaturalizado, SDA3A) | 200,0 g |
| Agua purificada | 200,0 g |

Formulación de revestimiento de película:

| | |
|---|---|
| Eudragit RS 100 | 140,0 g |
| Citrato de trietilo (CTE) | 14,0 g |
| Alcohol etílico | 1260,0 g |

Naltrexone HCl se disolvió en agua. Se añadió un volumen igual de alcohol desnaturalizado. Se añadió Methocel a la mezcla anterior y se agitó hasta que se disolvió por completo. La estratificación del fármaco tuvo lugar en un inserto de procesador de rotor instalado en el equipo de lecho fluido. Se preparó una solución de revestimiento disolviendo el Eudragit RS 100 en alcohol etílico y disolviendo el citrato de trietilo en la solución. Los núcleos de naltrexona (700 g) se revistieron luego con la solución de revestimiento hasta un 20 % de ganancia de peso. El revestimiento se realizó en un lecho fluido equipado con un inserto Wurster.

La liberación de naltrexona se determinó mediante pruebas de disolución realizadas de acuerdo con el Capítulo <711> de la norma USP26. La prueba usó el Aparato 1 (cestas) a 50 rpm, 500 ml de agua, 37 °C. Las muestras se tomaron y se determinaron mediante un procedimiento de ensayo de HPLC. El procedimiento de ensayo de HPLC fue el siguiente.

| | |
|---|---|
| Columna: | Symmetry Shield RP8, 5 micrómetros, 4,6x150 mm |
| Temperatura de la columna: | 55°C |
| Fase móvil: | Acetato amónico 0,1 M pH 5,0/acetonitrilo 880/120 |
| Caudal: | 1,0 ml/minuto |
| Volumen de inyección: | 50µl |
| Detección: | UV a 28lnm |

Como se muestra en la Tabla 1, la liberación de naltrexona de una subunidad secuestrante que comprende 20 % de ganancia de peso de Eudragit RS 100/TEC se inhibió en la misma medida que la liberación de naltrexona de una subunidad secuestrante que comprende 16 % de ganancia de peso de Eudragit RS100/TEC. Específicamente, más del 20% de la dosis inicial de naltrexona se liberó de cualquier subunidad secuestrante después de que hubieran transcurrido 24 horas. Esto indica que la unidad secuestrante no puede evitar sustancialmente la liberación de Naltrexone durante más de 24 horas.

Tabla 1

| | % de liberación en el punto de tiempo indicado (horas) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Tiempo (horas) | 5 | 10 | 15 | 20 | 24 |
| 16 % de ganacia de peso | 3,3 | 6,3 | 10,8 | 16,4 | 20,9 |
| 20 % de ganacia de peso | 7,2 | 12,3 | 17,9 | 22,9 | 26,5 |

Una segunda forma secuestrada de un agente aversivo comprendía los siguientes componentes: Formulación del núcleo:

| | |
|---|---|
| Naltrexone HCl | 70,0 g |
| Methocel E5P | 5,0 g |
| Esferas de azúcar (malla n.º 16-18) | 700,0 g |
| Alcohol etílico (desnaturalizado, SDA3A) | 200,0 g |
| Agua purificada | 200,0 g |

Formulación de revestimiento de película:

| | |
|---|---|
| Eudragit NE 30D | 500,0 g |
| Citrato de trietilo (CTE) | 150,0 g |
| Alcohol etílico | 1260,0 g |

La subunidad secuestrante se fabricó mediante el mismo procedimiento que la primera subunidad secuestrante. La liberación de naltrexona se determinó de la misma manera que anteriormente.

Como se muestra en la Tabla 2, la liberación de naltrexona de una subunidad secuestrante que comprende 20 % de ganancia de peso de Eudragit NE30D/TEC se inhibió en un grado similar que la liberación de naltrexona de una subunidad secuestrante que comprende 16 % de ganancia de peso de Eudragit NE30D/TEC. Específicamente, aproximadamente el 80 % de la dosis inicial de naltrexona se liberó de cualquiera de las subunidades secuestrantes después de que hubieran transcurrido 20 horas. Esto indica que la unidad secuestrante no puede evitar sustancialmente la liberación de Naltrexone durante más de 24 horas.

Tabla 2

| | % de liberación en el punto de tiempo indicado (horas) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Tiempo (horas) | 5 | 10 | 15 | 20 | 24 |
| 16 % de ganacia de peso | 60 | 76,5 | 83,5 | 82,9 | N/D |
| 20 % de ganacia de peso | 48,3 | 69,1 | 78,5 | 78,7 | N/D |
| N/D = no determinado | | | | | |

Una tercera forma secuestrada de un agente aversivo comprendía los siguientes componentes: Formulación del núcleo:

| | |
|---|---|
| Naltrexone HCl | 70,0 g |
| Methocel ESP | 5,0 g |
| Esferas de azúcar (malla n.º 16-18) | 700,0 g |
| Alcohol etílico (desnaturalizado, SDA3A) | 200,0 g |
| Agua purificada | 200,0 g |

Formulación de revestimiento de película:

| | |
|---|---|
| Etil Cellulose NI 0 | 126,0 g |
| Sebacato de dibutilo (SDB) | 14,0 g |
| Alcohol etílico | 1260,0 g |

La subunidad secuestrante se fabricó de acuerdo con el procedimiento anterior. La liberación de naltrexona también se determinó de la misma manera que anteriormente.

Como se muestra en la Tabla 3, el 100 % de la dosis inicial de naltrexona se liberó de la subunidad secuestrante después de que hubieran transcurrido 20 horas. El porcentaje de aumento de peso no afectó significativamente la liberación de naltrexona. Esto indica que la unidad secuestrante no puede evitar sustancialmente la liberación de Naltrexone durante más de 24 horas.

Tabla 3

| | % de liberación en el punto de tiempo indicado (horas) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Tiempo (horas) | 5 | 10 | 15 | 20 | 24 |
| 12 % de ganacia de peso | 39,0 | 60,3 | 77,9 | 99,6 | *NID* |
| 16 % de ganacia de peso | 36,4 | 60,1 | 80,5 | 108,8 | N/D |
| 20 % de ganacia de peso | 29,2 | 52,3 | 71,1 | 95,7 | N/D |
| N/D = no determinado | | | | | |

Una cuarta forma secuestrada de un agente aversivo comprendía los siguientes componentes: Formulación del núcleo:

| | |
|---|---|
| Naltrexone HCl | 115,0 g |
| Plasdone K29/32 | 115,0 g |
| Esferas de azúcar (malla 18-20) | 1930,0 g |
| Alcohol etílico | 651,0 g |
| Agua purificada | 651,0 g |

Formulación de revestimiento de película:

| | |
|---|---|
| Eudragit RS100 | 189,0 g |
| Sebacato de dibutilo | 21,0 g |
| Alcohol etílico | 2590,0 g |

La subunidad secuestrante se fabricó de acuerdo con el procedimiento anterior. La liberación de naltrexona también se determinó de la misma manera que anteriormente.

Como se muestra en la Tabla 4, los revestimientos que proporcionaron un aumento de peso del 25 % de la subunidad secuestrante demostraron la menor cantidad de liberación de naltrexona. Específicamente, el 23,3 % de la cantidad inicial se liberó en 24 horas. A diferencia, la subunidad secuestrante que comprende un revestimiento, que proporcionaba una ganancia de peso del 12 %, liberaba aproximadamente el 90 % de la cantidad inicial de naltrexona. Esto indica que la unidad secuestrante no puede evitar sustancialmente la liberación de la naltrexona durante 24 horas en ninguno de estos pesos de revestimiento aplicados. Incluso con una ganancia de peso del 25 %, la subunidad secuestrante no puede evitar la liberación de más del 20% de naltrexona a las 24 horas.

Tabla 4

| | % de liberación en el punto de tiempo indicado (horas) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Tiempo (horas) | 5 | 10 | 15 | 20 | 24 |
| 12 % de ganacia de peso | 27,3 | 58,9 | 75,0 | 84,7 | 89,7 |
| 16 % de ganacia de peso | 11,6 | 32,1 | 48,2 | 31,2 | 70,0 |
| 20 % de ganacia de peso | 5,2 | 20,3 | 27,5 | 35,2 | 43,4 |
| 25 % de ganacia de peso | 2,5 | 12,8 | 17,0 | 20,2 | 23,3 |

Una quinta forma secuestrada de un agente aversivo comprendía los siguientes componentes:

| | Cantidad por unidad (mg) |
|---|---|
| Cafeína | 5,0 |
| Esferas de azúcar (malla n.º 16-18) | 94,6 |
| Hipromelosa | 0,4 |
| Etilcelulosa | 7,9 |
| Sebacato de dibutilo | 1,6 |
| Estearato de magnesio | 1,6 |
| Total | 111,1 |

La cafeína se dispersó en una solución hidroalcohólica de hipromelosa con un agitador mecánico. La dispersión resultante se dispuso en capas sobre las esferas de azúcar usando un procedimiento de granulación de rotor en un lecho fluido Glatt GPCG-3. Se preparó una solución de polímero de etilcelulosa y sebacato de dibutilo en etanol, y el estearato de magnesio se dispersó en la solución del polímero justo antes de la pulverización. La dispersión de polímero se revistió luego sobre núcleos de cafeína en Glatt GPCG-3 con un inserto Wurster de 10,16 cm.

La liberación de cafeína se determinó mediante pruebas de disolución realizadas de acuerdo con el Capítulo <711> de la norma USP26. La prueba usó el Aparato 2 (paletas) a 100 rpm, 900 ml de tampón fosfato 0,05 M, pH 7,5, 37 °C. Se tomaron muestras y se determinó la absorbancia UV a 273 nm.

Como se muestra en la Tabla 5 (expuesta a continuación), el 50 % de la dosis inicial de cafeína se liberaba después de 10 horas, mientras que más del 80 % de la dosis inicial de cafeína se liberaba después de que hubieran transcurrido 17 horas. Esto indica que la unidad secuestrante no puede evitar sustancialmente la liberación de cafeína durante 24 horas.

Una sexta forma secuestrada de un agente aversivo comprendía los siguientes componentes:

| | Cantidad por unidad (mg) |
|---|---|
| Cafeína | 5,0 |
| Esferas de azúcar (malla n.º 16-18) | 94,6 |
| Hipromelosa | 0,4 |
| Eudragit RS PO | 8,1 |
| Laurilsulfato de sodio | 0,2 |
| Sebacato de dibutilo | 0,8 |
| Estearato de magnesio | 2,0 |
| Total | 111,1 |

La cafeína se dispersó en una solución hidroalcohólica de hipromelosa con un agitador mecánico. La dispersión resultante se dispuso en capas sobre las esferas de azúcar usando un procedimiento de granulación de rotor en un lecho fluido Glatt GPCG-3. Se preparó una solución de polímero de Eudragit RS, laurilsulfato de sodio y sebacato de dibutilo en etanol, y el estearato de magnesio se dispersó en la solución de polímero justo antes de la pulverización. La dispersión de polímero se revistió luego sobre núcleos de cafeína en Glatt GPCG-3 con un inserto Wurster de 10,16 cm. La liberación de cafeína se determinó como se describió anteriormente.

Como se muestra en la Tabla 5, el 46 % de la dosis inicial de cafeína se liberaba después de 13 horas, mientras que más del 60 % de la dosis inicial de cafeína se liberaba después de que habían transcurrido 17 horas. Esto indica que la unidad secuestrante no puede evitar sustancialmente la liberación de cafeína durante 24 horas.

Una séptima forma secuestrada de un agente aversivo comprendía los siguientes componentes:

| | Cantidad por unidad (mg) |
|---|---|
| Cafeína | 5,0 |
| Esferas de azúcar (malla n.º 16-18) | 94,5 |
| Hidroxipropilcelulosa | 0,5 |
| Etilcelulosa | 9,6 |
| Sebacato de dibutilo | 1,5 |
| Total | 111,1 |

La cafeína se dispersó en una solución etanólica de hidroxipropilcelulosa usando un agitador mecánico. La dispersión resultante se dispuso en capas sobre las esferas de azúcar usando un procedimiento de granulación de rotor en un lecho fluido Glatt GPCG-3. Se preparó una solución de polímero de etilcelulosa y sebacato de dibutilo en etanol, que luego se revistió sobre núcleos de cafeína en Glatt GPCG-3 con un inserto Wurster de 10,16 cm. La liberación de cafeína se determinó como se describió anteriormente.

Como se muestra en la Tabla 5, el 50 % de la dosis inicial de cafeína se liberaba después de 10 horas mientras que aproximadamente el 70 % de la dosis inicial de cafeína se liberaba después de que habían transcurrido 17 horas. Esto indica que la unidad secuestrante no puede evitar sustancialmente la liberación de cafeína durante 24 horas.

Una octava forma secuestrada de un agente aversivo comprendía los siguientes componentes:

| | Cantidad por unidad (mg) |
|---|---|
| Diltiazem HCl | 5,0 |
| Esferas de azúcar (malla n.º 16-18) | 43,8 |
| Hidroxipropilcelulosa | 1,3 |
| Etilcelulosa | 10,0 |
| Estearato de magnesio | 1,0 |
| Total | 60,1 |

El diltiazem se dispersó en una solución etanólica de hidroxipropilcelulosa usando un agitador mecánico. La dispersión resultante se dispuso en capas sobre las esferas de azúcar usando un procedimiento de granulación de rotor en un lecho fluido Glatt GPCG-3. Se preparó una solución de polímero de etilcelulosa en etanol y el estearato de magnesio se dispersó justo antes de la pulverización. La dispersión de polímero se revistió luego sobre núcleos de diltiazem en Glatt GPCG-3 con un inserto Wurster de 10,16 cm.

La liberación de diltiazem se determinó como se describió anteriormente para la cafeína, excepto que se usó una longitud de onda de 236 nm para determinar el diltiazem.

Como se muestra en la Tabla 5, el 25 % de la dosis inicial de diltiazem se liberaba después de que hubieran transcurrido aproximadamente 13 horas, mientras que aproximadamente el 36 % de la dosis inicial de diltiazem se liberaba después de que hubieran transcurrido 17 horas. Esto indica que la unidad secuestrante no puede evitar sustancialmente la liberación de cafeína durante 24 horas.

Una novena forma secuestrada de un agente aversivo comprendía los siguientes componentes:

| | Cantidad por unidad (mg) |
|---|---|
| Diltiazem HCl | 5,0 |
| Esferas de azúcar (malla n.º 20-25) | 43,8 |
| Hidroxipropilcelulosa | 1,3 |
| Eudragit RS PO | 7,4 |
| Laurilsulfato de sodio | 0,3 |
| Sebacato de dibutilo | 0,7 |
| Estearato de magnesio | 2,5 |
| Total | 60,1 |

El diltiazem se dispersó en una solución etanólica de hidroxipropilcelulosa con un agitador mecánico. La dispersión resultante se dispuso en capas sobre las esferas de azúcar usando un procedimiento de granulación de rotor en un lecho fluido Glatt GPCG-3. Se preparó una solución de polímero de Eudragit RS, laurilsulfato de sodio y sebacato de dibutilo en etanol, y el estearato de magnesio se dispersó en la solución de polímero justo antes de la pulverización. La dispersión de polímero se revistió luego sobre el diltiazem en Glatt GPCG-3 con un inserto Wurster de 10,16 cm. La liberación de diltiazem se determinó como se describió anteriormente.

Como se muestra en la Tabla 5, más de aproximadamente el 1 % de la dosis inicial de diltiazem se liberó después de que hubieran transcurrido aproximadamente 17 horas. Esto sugiere que este agente secuestrante puede evitar sustancialmente la liberación del agente aversivo durante un período de 17 horas, sin embargo, más del 20 % se liberó a las 24 horas. Esto sugiere que este agente secuestrante no puede evitar sustancialmente la liberación de diltiazem durante un período de 24 horas.

Una décima forma secuestrada de un agente aversivo comprendía los siguientes componentes:

| | Cantidad por unidad (mg) |
|---|---|
| Propranolol HCl | 5,0 |
| Esferas de azúcar (malla n.º 20-25) | 43,8 |
| Hidroxipropilcelulosa | 1,3 |
| Eudragit RS PO | 7,4 |
| Laurilsulfato de sodio | 0,3 |
| Sebacato de dibutilo | 0,7 |
| Estearato de magnesio | 2,5 |
| Total | 60,1 |

El propranolol se dispersó en una solución etanólica de hidroxipropilcelulosa con un agitador mecánico. La dispersión resultante se dispuso en capas sobre las esferas de azúcar usando un procedimiento de granulación de rotor en un lecho fluido Glatt GPCG-3. Se preparó una solución de polímero de Eudragit RS, lauril sulfato de sodio y sebacato de dibutilo en etanol, y el estearato de magnesio se dispersó en la solución de polímero justo antes de la pulverización. La dispersión de polímero se revistió luego sobre núcleos de propranolol en GPCG-3 con un inserto Wurster de 10,16 cm. La liberación de propranolol se determinó como se describió anteriormente para la cafeína, excepto que se usó una longitud de onda de 290 para determinar el propranol.

Como se muestra en la Tabla 5, se liberó el 50 % de la dosis inicial de propranolol después de que habían transcurrido aproximadamente 17 horas, mientras que el 80 % de la dosis inicial de propranolol había sido liberada después deque habían transcurrido 24 horas. Este es el mismo agente secuestrante que se usó en el ejemplo anterior y esto muestra que, aunque los dos agentes aversivos usados en el ejemplo anterior y en este ejemplo son similares en tamaño molecular y carga, se comportan de manera diferente con este agente secuestrante.

Tabla 5

| | % de liberación en el punto de tiempo indicado (horas) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 3 | 6 | 10 | 13 | 17 | 24 |
| 1ª forma de dosificación intacta | 4 | 13,4 | 49,3 | 69,1 | 82,1 | N/D |
| 2ª forma de dosificación intacta | 7 | 15,7 | 31,2 | 46,1 | 64,5 | N/D |
| 3ª forma de dosificación intacta | 8,1 | 28,9 | 49,8 | 60,0 | 69,2 | N/D |
| 4ª forma de dosificación intacta | 0 | 0,2 | 11,7 | 25,4 | 36,5 | N/D |
| 5ª forma de dosificación intacta | 0,1 | 0,1 | 0,2 | 0,3 | 0,8 | >20 |
| | 3 | 6 | 10 | 13 | 17 | 24 |
| 6ª forma de dosificación intacta | 1,3 | 0,4 | 0,8 | 7,8 | 55,8 | N/D |
| N/D = no determinado | | | | | | |

Este ejemplo demuestra los inconvenientes de las formas secuestradas de un agente desvelado por la técnica anterior. La quinta forma de dosificación, como se muestra en la Tabla 5, liberaba más del 20 % en 24 horas.

**Ejemplo 2**

Este ejemplo demuestra una subunidad secuestrante de la invención y un procedimiento para prepararla.

La subunidad secuestrante comprendía los siguientes componentes:

| | % | Peso (g) |
|---|---|---|
| Naltrexone Core | 81,5 | 700,0 |
| Eudragit RS PO | 12,2 | 105,0 |
| Laurilsulfato de sodio | 0,4 | 3,5 |
| Estearato de magnesio | 4,6 | 39,9 |

(continuación)

| | % | Peso (g) |
|---|---|---|
| Sebacato de dibutilo | 1,2 | 10,5 |
| Alcohol etílico | | 541,1 |

Este ejemplo se fabricó como se describe en la primera forma del Ejemplo 1, excepto que el revestimiento tenía la composición que se muestra en la tabla anterior. El revestimiento se aplicó a una ganancia de peso del 16 %.

La liberación de naltrexona se determinó como se describe en la primera forma del Ejemplo 1.

Como se muestra en la tabla a continuación, la liberación de naltrexona durante 24 horas era solo del 3,4 %, mientras que la liberación durante 48 horas era solo del 8,1 %.

| Punto de tiempo (horas) | % de naltrexona liberada |
|---|---|
| 0 | 0 |
| 6 | 0 |
| 12 | 0,4 |
| 16 | 1,7 |
| 20 | 2,6 |
| 24 | 3,4 |
| 48 | 8,1 |

**Ejemplo 3**

Este ejemplo demuestra que la fragilidad mecánica de una subunidad secuestrante aumenta cuando la subunidad secuestrante se sella con un polímero hidrófobo, tal como Surelease o Eudragit RS30D.

La fuerza de aplastamiento o fractura de las subunidades que contienen agente adverso secuestrado se midió usando el analizador de textura *A.XT Plus* fabricado por Texture Technologies Corporation de Scarsdale, Nueva York. Este instrumento consistía en un brazo móvil que contenía una celda de carga que medía la resistencia al movimiento del brazo. El brazo puede elevarse o bajarse sobre una base fija y puede equiparse con muchos tipos diferentes de sondas. El brazo era conducido hacia arriba o hacia abajo por un motor paso a paso. La velocidad de movimiento del brazo se controló y la fuerza medida por la celda de carga se registró mediante un programa de ordenador. Para medir la resistencia al aplastamiento de partículas de aproximadamente 1 mm de diámetro, la unidad estaba equipada con una sonda de fondo plano de 4 mm. Fue programado para mover el brazo hacia abajo a 0,1 mm por segundo. Se usó una fuerza medida de 10 g para determinar el punto de contacto con la partícula y así medir la altura (diámetro) de la partícula. Una vez que se estableció el contacto, la sonda continuó moviéndose hacia abajo con la fuerza medida aumentando más de forma menos lineal hasta que la partícula se fracturó, en cuyo punto la fuerza medida disminuyó bruscamente. El movimiento adicional puede detectar el agrietamiento secundario o terciario de la partícula. La fuerza de fractura fue la fuerza que se aplicó en el momento de la disminución brusca o el agrietamiento. La fragilidad era una medida de qué tan lejos se mueve la sonda para volver a contactar la partícula después del agrietamiento.

Como se muestra en la Tabla 6, las esferas de azúcar de aproximadamente 1 mm de diámetro tenían una fuerza de fractura (o de agrietamiento) de aproximadamente 670 g (promedio de 10 determinaciones). Cuando las esferas de azúcar se formaron en capas con naltrexona, la fuerza de fractura disminuyó en aproximadamente 100 g. Esto probablemente se debió a que la fina capa de naltrexona no estaba firmemente unida a la superficie de la esfera de azúcar y, por lo tanto, se desprendía de la superficie de la esfera de azúcar. Este fenómeno a veces se denomina "descascarillado de huevos" en la técnica. Las esferas de azúcar revestidas con etilcelulosa (Surelease) de polímero basado en acrílico (Eudragit RS30D) produjeron una fuerza de fractura mucho más fuerte que las esferas de azúcar sin revestir. Una fuerza de la magnitud requerida para fracturar estos revestimientos fue mayor que la requerida para fracturar la capa de naltrexona.

Tabla 6

| | **Fuerza de fractura (g)** | **Fragilidad (mm)** | **Altura del producto (mm)** |
|---|---|---|---|
| Esferas de azúcar | 673 | 0,097 | 0,913 |
| Esferas de azúcar en capas con Naltrexone | 575 | 0,073 | 0,903 |
| Esferas de azúcar selladas con Surelease | 1060 | 0,181 | 0,938 |
| Esferas de azúcar selladas con Eudragit RS30D | 1065 | 0,139 | 0,948 |

El uso de los términos "un" y "una" y "el" y referentes similares en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) debe interpretarse que incluye tanto el singular como el plural, a menos que se indique otra cosa o se contradiga claramente por el contexto. Los términos "que comprende", "que tiene", "que incluye", y "que contiene" deben interpretarse como términos abiertos (es decir, que significan "que incluye, pero sin limitación,") a menos que se indique otra cosa. La enumeración de intervalos de valores en el presente documento solo pretende servir como un procedimiento abreviado para referirse individualmente a cada valor separado que pertenezca al intervalo, a menos que se indique otra cosa en el presente documento, y cada valor separado se incorpora en la memoria descriptiva como si se enumerara en el presente documento individualmente. Todos los procedimientos descritos en el presente documento se pueden realizar en cualquier orden adecuado a menos que se indique otra cosa en el presente documento o se contradiga claramente por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o el lenguaje ejemplar (*p. ej.,* "tal como") proporcionado en el presente documento, solo pretende iluminar mejor la invención y no representa una limitación en el alcance de la invención a menos que se reivindiqueotra cosa. Ningún lenguaje en la memoria descriptiva debe interpretarse que indica cualquier elemento no reivindicado como esencial para la práctica de la invención.

Las realizaciones preferentes de la presente invención se describen en el presente documento, incluyendo el mejor modo conocido por los inventores para llevar a cabo la invención. Las variaciones de esas realizaciones preferentes pueden ser evidentes para los expertos habituales en la técnica tras leer la descripción anterior. Los inventores esperan que los expertos en la técnica empleen dichas variaciones como adecuadas, y los inventores tienen la intención de que la invención se ponga en práctica de otra manera que la específicamente descrita en el presente documento. Por consiguiente, la presente invención incluye todas las modificaciones y los equivalentes de la materia objeto enumerada en las reivindicaciones adjuntas al presente como lo permite la ley aplicable. Además, cualquier combinación de los elementos anteriormente descritos en todas las variaciones posibles de los mismos está abarcada por la invención a menos que se indique otra cosa en el presente documento o se contradiga claramente por el contexto.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica en forma de perla, micrógránulo, gránulo o esferoide que comprende una subunidad que comprende un antagonista opioide en forma secuestrada, cuya subunidad está revestida con un agonista opioide en forma liberable, en la que la subunidad que comprende el antagonista opioide en forma secuestrada comprende además un núcleo y un material que es impermeable al antagonista opioide configurado para evitar la liberación de al menos el 90 % del antagonista opioide en el tracto gastrointestinal durante un período de tiempo que es mayor a 24 horas, según se determina por la prueba de disolución de acuerdo con el capítulo <711> de la norma USP26, usando el Aparato 1 (cestas) a 50 rpm, 500 ml de agua a 37 °C, y tomando muestras para analizar la presencia del antagonista opioide.

2. La composición de la reivindicación 1, en la que el núcleo y el material que es impermeable al antagonista opioide están configurados para evitar la liberación de al menos el 95 % del antagonista opioide.

3. La composición de la reivindicación 2, en la que el núcleo y el material que es impermeable al antagonista opioide están configurados para evitar la liberación de al menos el 99 % del antagonista opioide.

4. La composición de la reivindicación 1, en la que el período de tiempo es de al menos 48 horas.

5. La composición de la reivindicación 4, en la que el período de tiempo es de al menos 72 horas.

6. La composición de la reivindicación 1, en la que el material que es impermeableal antagonista opioide comprende un material hidrófobo.

7. La composición de la reivindicación 1, en la que el material que es impermeable al antagonista opioide comprende un polímero insoluble en el tracto gastrointestinal.

8. La composición de la reivindicación 7, en la que el polímero es un polímero de celulosa o un polímero acrílico.

9. La composición de la reivindicación 8, en la que la celulosa se selecciona de entre el grupo que consiste en etilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa, acetato propionato de celulosa, acetato butirato de celulosa, ftalato acetato de celulosa, triacetato de celulosa y combinaciones de los mismos.

10. La composición de la reivindicación 8, en la que el polímero acrílico se selecciona de entre el grupo que consiste en un polímero metacrílico, copolímeros de ácido acrílico y de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de alquilamida 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.

11. La composición de la reivindicación 10, en la que el polímero metacrílico es un copolímero metacrílico de amonio.

12. La composición de la reivindicación 1, en la que el material que es impermeable al antagonista opioide se selecciona de entre el grupo que consiste en ácido poliláctico, ácido poliglicólico, un copolímero de ácido poliláctico y ácido poliglicólico, y combinaciones de los mismos.

13. La composición de la reivindicación 1, en la que la subunidad que comprende el antagonista opioide en forma secuestrada comprende además un segundo material que es impermeable al antagonista opioide y en la que el núcleo está revestido con el primer material que es impermeable al antagonista opioide, que, a su vez, está revestido con el antagonista opioide, que, a su vez, está revestido con el segundo material que es impermeable al antagonista opioide.

14. La composición de la reivindicación 13, en la que el primer material que es impermeable al antagonista opioide es el mismo que el segundo material que es impermeable al antagonista opioide.

15. La composición de la reivindicación 1, en la que el antagonista opioide está incorporado en el núcleo y el núcleo está revestido con el material que es impermeable al antagonista opioide.

16. La composición de la reivindicación 1, en la que el núcleo comprende un material insoluble en agua y el núcleo está revestido con el antagonista opioide, que, a su vez, está revestido con el material que es impermeable al antagonista opioide.

17. La composición de la reivindicación 16, en la que el material insoluble en agua se selecciona de entre el grupo que consiste en celulosa microcristalina, una sal de calcio y una cera.

18. La composición de la reivindicación 1, en la que el agonista opioide se selecciona de entre el grupo que consiste en alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, ciclazocina, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, dihidrocodeína, dihidroetorfina,

dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, etorfina, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levalorfano, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopón, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetodona, nalorfina, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenazocina, fenomorfano, fenoperidina, piminodina, piritramida, profeptazina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanilo, tramadol, tilidina, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y combinaciones de los mismos.

19. La composición de la reivindicación 18, en la que el antagonista opioide se selecciona de entre el grupo que consiste en naltrexona, naloxona, nalmefeno, ciclazacina, levalorfano, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y combinaciones de los mismos.

20. Una cápsula adecuada para la administración oral que comprende una pluralidad de perlas, microgránulos, gránulos o esferoides de la reivindicación 1.