

**CARTONPLEX SA**

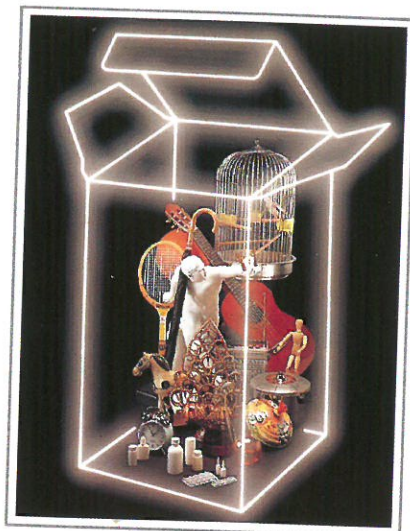
UNA INSTITUCION EN ESTUCHERIA  
PARA ENVASADO AUTOMATICO

Más de 30 años ofreciendo soluciones completas para  
envases de cartón.

Nuestro principal ámbito de actuación, la industria farmacéutica,  
reafirma el compromiso de CARTONPLEX, SA,  
de conseguir la CALIDAD TOTAL.

Un equipo productivo que se adelanta a las exigencias del mercado.

CARTONPLEX seguirá, como siempre, garantizando  
**SEGURIDAD, RENTABILIDAD Y SERVICIO.**



Polígono Industrial Can Cuyás  
Carrer dels Fusters, 18-20  
08110 MONTCADA I REIXAC (Barcelona)  
Tel. Central (93) 572 65 30  
Tel. Fax (93) 564 61 01

Servicio información gratuito: Marque 25



"CALIDAD CONCERTADA" es un Servicio de CARTONPLEX, S.A.  
para todos sus Clientes, actuales y futuros.

## Estudio preliminar para la valoración de un compuesto antagonista opiáceo de liberación controlada

J. ALVAREZ-FUENTES, I. CARABALLO, M.A. HOLGADO y  
M. FERNANDEZ-AREVALO

Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla.

O. ROJAS-CORRALES y J.A. MICO

Facultad de Medicina. Universidad de Cádiz

*Este trabajo es parte de un proyecto de investigación realizado en colaboración con los Laboratorios Zambón, S.A. y subvencionado por el Ministerio de Educación y Ciencia de España para el desarrollo de un sistema de liberación controlada de naltrexona, como coadyuvante para el tratamiento de deshabituación a opiáceos.*

### 1. INTRODUCCION

La OMS define droga como toda aquella sustancia que, introducida en el organismo humano vivo, puede modificar una o varias de sus funciones y es susceptible de crear dependencia y a la vez tolerancia [11]. La farmacodependencia se caracteriza por presentar en el individuo una serie de reacciones relacionadas con el comportamiento, entre las que se encuentra la compulsión a seguir tomando el fármaco de forma continua y periódica para experimentar así sus efectos psicológicos y, en ocasiones,

evitar el malestar orgánico producido por su privación [12].

Respecto a la drogodependencia a opiáceos, se admite que tras una fase de desintoxicación física prevalece la dependencia psicológica del adicto hacia la droga, siendo ésta la causa principal del elevado número de fracasos que, a largo plazo, caracteriza el tratamiento tradicional. Por ello, una vez superada la fase de desintoxicación física, es importante la prevención de recaídas que, con demasiada frecuencia, son el principal motivo del fracaso terapéutico del tratamiento de la drogadicción. Así, la tendencia actual es recurrir a un tratamiento farmacológico que sirva de apoyo al psicológico para así alcanzar la máxima eficacia en el tratamiento multidisciplinar de deshabituación a opiáceos [4, 21, 27].

En este sentido, el tratamiento con naltrexona (antagonista opiáceo puro), siempre tras la desintoxicación del adicto, permite que

éste se encuentre farmacológicamente bloqueado ante los efectos de una nueva dosis de droga [26]. De este modo, la naltrexona elimina un importante factor reforzador de la conducta del adicto, como es la búsqueda de los efectos euforizantes [5].

Para iniciar la administración de naltrexona es necesario que transcurran algunos días después de la última dosis de droga. Dado que esta circunstancia es la responsable de numerosas recaídas y abandonos, en los últimos años se recomiendan programas a base de clonidina que permiten una desintoxicación más rápida y leve [8, 14]. En ocasiones, incluso llegan a combinarse clonidina y naltrexona para reducir la fase de desintoxicación y facilitar la transición al programa de deshabituación con el antagonista opiáceo [9, 18, 20, 28].

Con la puesta a punto de un sistema de liberación controlada de naltrexona (SLC-N), denominado

también producto naltrexona-Eudragit L [1, 3], se pretenden mantener constantes las concentraciones plasmáticas terapéuticas del fármaco durante un tiempo prolongado. Así, en principio, cabe esperar que el bloqueo antagonista conseguido con el SLC-N permita un intervalo de dosificación mayor que el de una formulación tradicional y, fundamentalmente, una reducción de los efectos secundarios propios del tratamiento con naltrexona. Esta suposición se fundamenta en que un sistema de liberación controlada produce curvas de niveles plasmáticos sostenidas en el tiempo, reduciendo además las concentraciones plasmáticas pico responsables de los efectos secundarios. Por este mismo motivo, este tipo de preparados presentaría menor riesgo en cuanto a una posible acumulación del fármaco [19, 25, 31].

El objetivo del presente trabajo ha sido establecer la dosis de morfina, vía de administración e intervalo de dosificación óptimos que permitan evaluar la actividad antagonista del producto naltrexona-Eudragit L utilizando, como modelo experimental de dolor, el test de la plancha caliente en el ratón [30].

## 2. MATERIAL Y METODOS

### 2.1. Animales

Se utilizaron ratones albinos machos, cepa OF1 (Servicio Centralizado de Animalario de la Universidad de Cádiz), con un peso comprendido entre 25 - 30 g.

Los animales se distribuyeron al azar en cajas de polipropileno de unas dimensiones de 25 x 50 x 15 cm, con un lecho compuesto por viruta de madera Ultrasorb® (Panlab, Barcelona). Se utilizaron lotes de 10 animales. Las cajas que contenían cada uno de los lotes de distinguieron con una tarjeta y los animales se identificaron utilizando tinta indeleble para marcar sus colas.

Los animales permanecieron sometidos a una temperatura constante de 21 ± 1°C y un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas. Los distintos lotes de animales fueron colocados en el laboratorio de experimentación 24 horas antes de dar comienzo la experiencia en condiciones análogas a las que se encontrarían durante la misma. El aire del laboratorio se renovó a

una velocidad de 15 cambios/hora, controlando la humedad relativa en un 55 ± 10%.

Los animales se alimentaron con piensos AO4 (Panlab, Barcelona). Su composición porcentual (% p/p) era la siguiente: prótidos (>17,0%), lípidos (>3,0%), glúcidos (58,7%), celulosa (4,3%) y minerales (5%). Su nivel de humedad no superó el 12,0%. El valor energético de un kilogramo de pienso era de 2.900 calorías.

El protocolo experimental fue aprobado por el Comité de Ética para la Experimentación Animal (CEEA) de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cádiz (nº de licencia 079604). Todos los experimentos se llevaron a cabo siguiendo las normas éticas de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, 1980).

### 2.2. Productos

#### Producto naltrexona-Eudragit L

Se preparó a partir de clorhidrato de naltrexona (Lab. Zambón, S.A., Barcelona) y del polímero acrílico Eudragit® L parcialmente neutralizado, siguiendo la técnica ya publicada en trabajos previos [1, 3]. El producto naltrexona-Eudragit L se administró a los animales por vía oral, por sondaje gástrico, mediante una suspensión acuosa en carboximetilcelulosa sódica. Se empleó una dosis de 16 mg/kg expresada en principio activo.

#### Carboximetilcelulosa sódica

Polímero de carácter aniónico, derivado carboximetílico de celulosa, de elevado peso molecular (Analema, Vizcaya). Se presenta como un granulado de ligero sabor a papel. Empleado como agente suspensor en agua al 1% p/v, presenta propiedades de flujo pseudoplástico. Proporciona suspensiones acuosas estables a baja temperatura y pH neutro.

#### Clorhidrato de morfina

Las disoluciones de clorhidrato de morfina (Alcaliber, S.A., Madrid) se prepararon en solución salina fisiológica.

#### Solución salina fisiológica

Como tratamiento control se prepararon disoluciones acuosas de NaCl al 0,9% (Acofarma, S.A., Barcelona).

### 2.3. Procedimiento experimental

De los modelos experimentales de dolor que normalmente se emplean para el estudio preclínico de sustancias opiáceas y relacionadas, en este estudio se utilizó el conocido como "test de la plancha caliente", empleado con asiduidad para el estudio de antagonistas opioides frente a morfina como fármaco analgésico patrón [10, 13, 15].

En este test se evaluó el tiempo que tarda el animal en responder a un estímulo doloroso. Se colocó al animal sobre una plancha caliente (Socrel, modelo DS 37 · Digital) mantenida termostáticamente a 55,0 ± 0,2°C durante todo el ensayo [23] y se observó el tiempo que tardaba el animal en presentar la primera respuesta, normalmente el lameteo de las patas anteriores. Este intervalo de tiempo fue considerado como latencia al dolor. Si no existía respuesta del animal durante los 45 primeros segundos, el test se daba por finalizado para evitar el posible daño tisular (tiempo de corte o *cut off*). Este tiempo se relacionó con el efecto analgésico máximo.

El diseño del protocolo final debería permitir, de la forma más simple y sencilla, evaluar la actividad antagonista que presenta el producto SLC-N sobre la acción analgésica de morfina. Con este objetivo, se desarrollaron una serie de experiencias agrupadas en dos categorías:

#### 1. Ensayos preliminares con morfina

Son llevadas a cabo con el objetivo de determinar por un lado la vía de administración óptima del analgésico y, por otro, el intervalo de tiempo entre la administración de clorhidrato de morfina y el inicio del test en que se producía un efecto analgésico máximo.

Las vías de administración ensayadas con este fin fueron la intraperitoneal y la subcutánea empleando, inicialmente, dosis de 3 y 7 mg/Kg de morfina, respectivamente [7]. Para cada una de estas vías se llevaron a cabo experiencias a distintos tiempos: 10 y 15 minutos para la administración intraperitoneal y 10 y 20 minutos para la subcutánea. En cada caso la prueba se repitió a un intervalo de tiempo equidistante, inferior o

Fig. 1. Determinación del intervalo de tiempo para las administraciones i.p. y s.c. de morfina

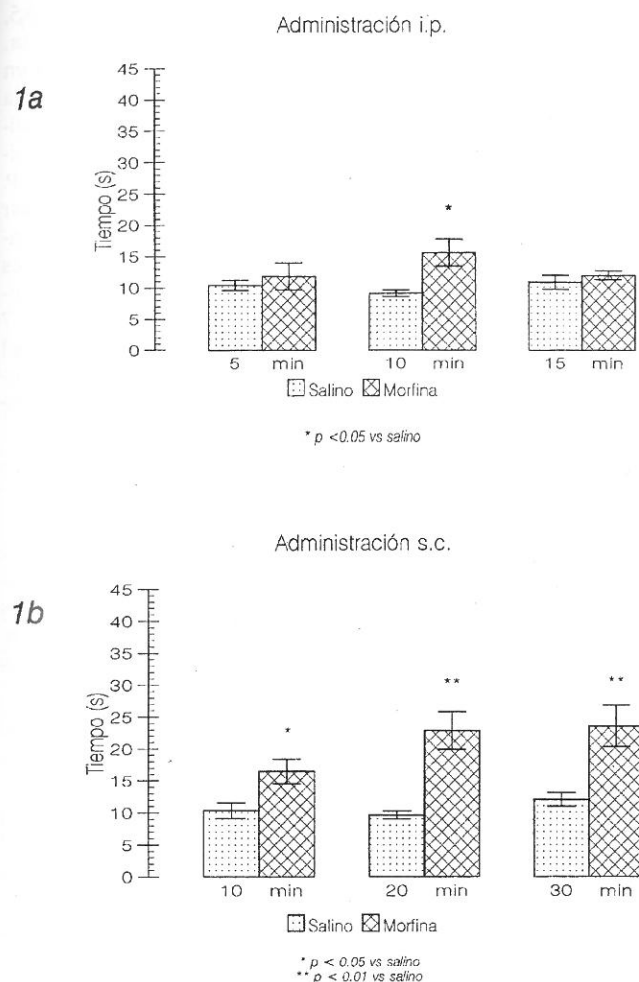
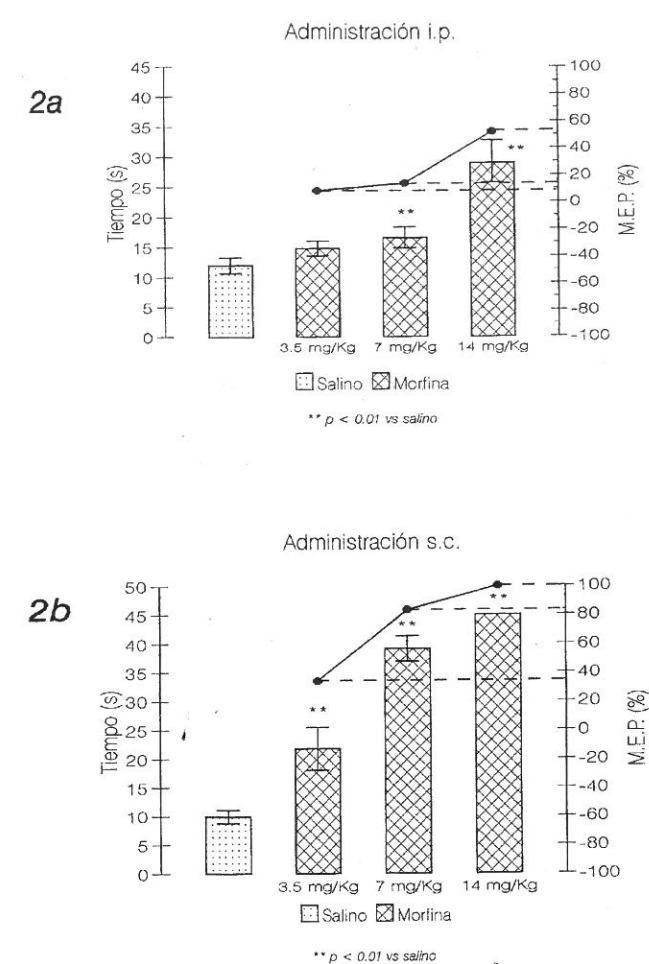


Fig. 2. Curvas dosis-efecto para las administraciones i.p. y s.c. de morfina



superior, hasta que se obtuvo un valor máximo de latencia incluido entre dos valores más bajos.

A continuación, fijado el tiempo a que debe administrarse la morfina para cada una de las vías y considerando el efecto de las dosis ensayadas previamente, se buscó la dosis submaximal de morfina capaz de producir un máximo efecto por ciento entre el 80 - 90%.

El último paso fue seleccionar la vía de administración de morfina que proporcionaba los resultados más estables y reproducibles considerando el tiempo y la dosis previamente establecidos. Esta selección se hizo en base a un estudio de reproducibilidad consistente en la realización de tres pruebas repetidas en el mismo día (intra-día) y en tres días diferentes (inter-día).

#### 2. Evaluación de la actividad antagonista

Una vez fijadas (1) la vía de administración de morfina que producía los resultados más estables y reproducibles, (2) la dosis que ofrecía mayor efectividad y (3) el tiempo a que ésta debía administrarse, se procedió a la administración oral del producto SLC-N, dos horas antes del inicio del test (en este intervalo era previsible que se produjera el efecto antagonista máximo). De este modo pretendía comprobarse la efectividad del test de la plancha caliente como instrumento útil para evaluar la acción del producto antagonista en estudio.

#### 2.4. Análisis de los resultados

Los resultados se expresan como la media ± E.S. de las latencias al dolor (en segundos) de los animales de cada lote, así como en máximo efecto por ciento (M.E.P.) expresado en función de la siguiente fórmula [6]:

$$\text{M.E.P.} = \frac{\text{latencia} - \text{control}}{\text{cut off} - \text{control}} \cdot 100$$

siendo:

- latencia, el valor medio del tiempo que tarda en aparecer la primera respuesta en los animales del lote morfina.

- control, el valor medio del tiempo que tarda en manifestarse la primera respuesta en los animales del lote control.

Para el análisis estadístico se usaron los valores absolutos de latencia empleando una *t* de student para los resultados pertenecientes a los ensayos preliminares con morfina, y el test de Student-Newman-Keuls tras establecer un efecto significativo mediante análisis de varianza (una vía) para la evaluación de la actividad antagonista. Se consideró como significativo un valor de  $p < 0,05$ .

### 3. RESULTADOS

#### 3.1. Ensayos preliminares con morfina

*Determinación del intervalo de tiempo que proporciona el efecto analgésico máximo*

Inicialmente se evaluó el efecto analgésico de la administración intraperitoneal de una dosis de 3 mg/kg de morfina a los 10 y 15 minutos del inicio del test. En base a los resultados se repitió una prueba a los 5 minutos para conseguir un valor máximo incluido entre dos valores más bajos.

A partir de los datos reflejados en la figura 1a se comprueba que una dosis de 3 mg/kg de morfina administrada vía intraperitoneal indujo un efecto analgésico significativo cuando ésta se administró 10 minutos antes del inicio del test (15,64 segundos vs 9,16 segundos).

Respecto a la administración subcutánea de morfina, se probó una dosis de 7 mg/kg de morfina a los 10 y 20 minutos antes del inicio del test de analgesia. Del mismo modo que en la administración intraperitoneal, se repitió una prueba a los 10 minutos para conseguir un valor máximo incluido entre dos valores más bajos (Fig. 1b).

En este caso se observan niveles adecuados de analgesia cuando la dosis de 7 mg/kg de morfina se administró 20 y 30 minutos antes del inicio del test.

Según estos resultados y para simplificar posteriores experiencias, la administración subcutánea de morfina se llevó a cabo al mínimo intervalo de tiempo que proporcionó analgesia significativa, es decir, 20 minutos antes del inicio del test.

*Determinación de la dosis de morfina que produce un adecuado nivel de analgesia*

A continuación, fijado el tiempo para administrar el analgésico por ambas vías, se procedió a determinar la dosis submaximal, que produce un M.E.P. entre el 80 - 90%. Para ello, se evaluaron en ambos casos tres nuevas dosis de morfina: 3,5, 7 y 14 mg/kg.

Los resultados de latencia obtenidos para ambas vías de adminis-

	Intra-día	Inter-día
Administración i.p.	24,73	52,30
	36,72	35,65
	35,75	15,62
Administración s.c.	46,28	37,50
	42,97	41,93
	41,93	83,22

tración, así como los valores de M.E.P. alcanzados se muestran en las figuras 2a y 2b.

En esta experiencia se comprobó que la dosis intraperitoneal de 14 mg/kg de morfina administrada 10 minutos antes del inicio del test (según se estableció anteriormente), indujo un M.E.P. significativo del 52,3 % (Fig. 2a). Dado que esta dosis parecía estar muy alejada de la dosis submaximal, pareció oportuno repetir una prueba empleando una dosis mayor. A fin de no incrementar en exceso la dosis de analgésico, en vez de usar una dosis de 28 mg/kg, que correspondería a una progresión lineal, se empleó la dosis de 19,80 mg/kg calculada a partir de la media logarítmica entre 14 y 28.

Dado que con esta nueva dosis no se consigue aumentar significativamente el efecto analgésico (M.E.P. del 56 %), se decidió continuar el estudio con la dosis intraperitoneal de 14 mg/Kg.

Respecto a la administración subcutánea, donde previamente se fijó la

Lote	Tratamiento oral	Tratamiento subcutáneo
Sal/Sal	Solución salina fisiológica	Solución salina fisiológica
Eud/Sal	Eudragit®L	Solución salina fisiológica
SLCN/Sal	Naltrexona-Eudragit L	Solución salina fisiológica
SLCN/MF	Naltrexona-Eudragit L	Morfina, 10 mg/kg
Eud/MF	Eudragit®L	Morfina, 10 mg/kg

administración de morfina 20 minutos antes del inicio del test, la experiencia se diseñó con dosis de morfina de 3,5, 7 y 14 mg/kg de morfina. Los resultados, mostrados en la figura 2b, indican que la dosis de 3,5 mg/kg de morfina indujo un efecto analgésico significativo con un M.E.P. del 33,8%. Por ello, al estar este valor muy lejos del exigido para elegir la dosis submaximal, pareció oportuno recurrir a la dosis de 7 mg/kg de morfina (M.E.P. del 83,22%) para realizar los ensayos de reproducibilidad de la vía subcutánea.

*Selección de la vía de administración más reproducible*

Como se dijo anteriormente, para estudiar la reproducibilidad se realizaron tres experiencias en las mismas condiciones a lo largo de un mismo día y en tres días diferentes.

En primer lugar, según los resultados antes obtenidos, se evaluó la reproducibilidad de la administración de una dosis intraperitoneal de 14 mg/kg de morfina en un intervalo de tiempo antes del inicio del test de analgesia de 10 minutos. Seguidamente se procedió a repetir la misma secuencia de experiencias empleando una dosis subcutánea de 7 mg/kg de morfina 20 minutos antes del inicio del test.

En la Tabla I, se recogen los valores de M.E.P. para ambas vías de administración. Se observa que sólo se alcanzaron valores de M.E.P. superiores al 80 % en una de las experiencias en que la morfina se administró vía subcutánea. Respecto al estudio de repetitivi-

dad, para ambas vías de administración se comprueba que no existen diferencias significativas entre los valores de latencia obtenidos inter e intra-día ( $p = 0,5335$  y  $p = 0,4122$ , para las administraciones i.p. y s.c. respectivamente). Por otro lado, los valores de latencia obtenidos para la administración i.p. presentan siempre mayores coeficientes de variación que los correspondientes a la administración s.c., llegando éstos a incrementarse aproximadamente en un 6%. Así en principio, aunque no parezca existir una diferencia muy importante, queda comprobada la mejor repetitividad de la administración s.c.

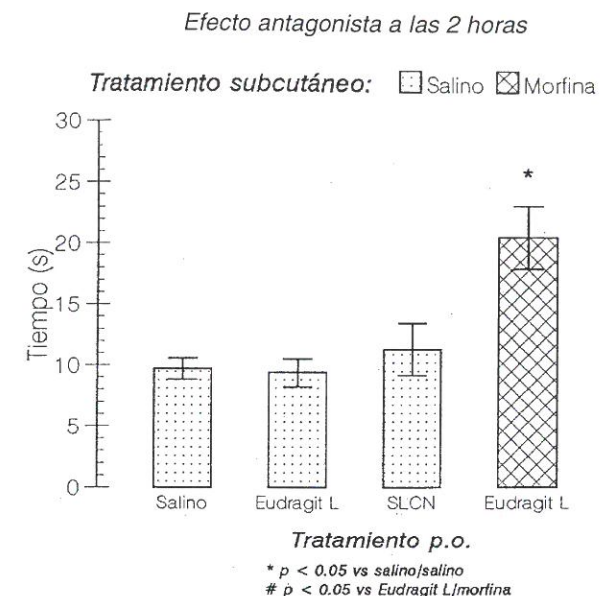
Por todo ello, se eligió la vía subcutánea como la óptima para administrar la morfina en nuestras experiencias posteriores; eso sí, en sucesivas experiencias, para una primera evaluación de la actividad antagonista se prefirió aumentar la dosis de morfina hasta 10 mg/kg, intermedia entre 7 y 14 mg/kg (M.E.P. del 100 %, figura 2b), y válida para posibles estudios en ratones dependientes a morfina. De este modo se pretendía que a la hora de evaluar el efecto antagonista, se partiera de un M.E.P. lo más próximo al intervalo comprendido entre el 80 y 90%.

#### 3.2. Estudio de la actividad antagonista del producto de liberación controlada naltrexona-Eudragit L. Antagonismo del efecto analgésico de morfina

Como se comentó en el apartado de material y métodos, la actividad antagonista se evaluó cuando el producto antagonista se administró 2 horas antes del inicio del test. En estas experiencias, el diseño del protocolo permite descartar cualquier posible actividad del agente polimérico que vehiculiza la naltrexona en el sistema de liberación controlada evaluado. Los lotes de animales evaluados en las siguientes experiencias quedan definidos según se refleja en la Tabla II.

Como se observa en la figura 3 se mantiene el efecto analgésico de la morfina aunque se someta a los animales previamente a un tratamiento con el polímero Eudragit L ( $p = 0,0001$  vs Sal/Sal,  $F = 7,4854$ ,  $D.F. = 4,45$ ), descartándose cualquier actividad del vehículo polimérico.

Fig. 3.  
Valoración del efecto antagonista del producto de liberación controlada de naltrexona



Sin embargo, esta clara acción analgésica es totalmente antagonizada por el pretratamiento con el sistema de liberación controlada de naltrexona, 2 horas antes del inicio del test ( $p < 0,05$  vs Eud/MF).

#### 4. DISCUSION

Respecto a la primera parte del trabajo, como resultado del estudio de repetitividad de las vías de administración de morfina, se eligió la administración s.c. como la más adecuada para la evaluación del producto antagonista.

En el presente trabajo se comprueba como una dosis vía subcutánea de 10 mg/kg de clorhidrato de morfina, empleada en otros trabajos donde se estudia la acción antagonista de diversas sustancias empleando también el test de la plancha caliente en el ratón [16, 22], induce un efecto analgésico tal que se antagoniza significativamente con el empleo del producto naltrexona-Eudragit en estudio ( $p < 0,05$ ).

Por otro lado, con el estudio de la actividad antagonista se confirma el hecho constatado ya en otro estudio realizado con un test de *Tail-flick* en ratas, donde también se descartó la existencia de algún tipo de actividad, sea agonista o antagonista, por parte del vehículo polimérico Eudragit® L por sí solo [2].

#### 5. BIBLIOGRAFIA

[1] Alvarez-Fuentes, J.; Holgado, M.A. y Fernández-Arevalo, M. "Aplicación de

los Sistemas de Liberación controlada en el tratamiento de adictos a opiáceos". Libro de Resúmenes del I Congreso Nacional sobre Adicciones, pág. 16, Sevilla, noviembre (1995).

[2] Alvarez-Fuentes, J.; Fernández-Arevalo, M.; Holgado, M.A.; Caraballo, I.; Rabasco, A.M.; Mico, J.A.; Rojas, O. y Ortega-Alvaro, A. "Preclinical study of a controlled release oral morphine system in rats". International Journal of Pharmaceutics, 139, pág. 237-241 (1996).

[3] Alvarez-Fuentes, J.; Caraballo, I.; Boza, A.; Llera, J.M.; Holgado, M.A. y Fernández-Arevalo, M. "Preformulation study of naltrexone for the elaboration of a controlled release system". Int. J. Pharm., 148, pág. 219-230 (1997a).

[4] Alvarez-Fuentes, J.; Holgado, M.A. y Fernández-Arevalo, M. "Fármacos opiáceos. I. De la terapéutica a la farmacodependencia". Ciencia Farmacéutica, (Aceptado, 25.03.97) (1997b).

[5] Alvarez-Fuentes, J.; Holgado, M.A. y Fernández-Arevalo, M. "Fármacos opiáceos. II. Tratamiento de la drogodependencia. Aplicación terapéutica de los fármacos antagonistas". Ciencia Farmacéutica, (Aceptado, 25.03.97) (1997c).

[6] Ardid, D.; Marty, H.; Fialip, J.; Privat, A.M.; Eschalier, A. y Lavarenne, I.V. "Comparative effect of different uptake inhibitor antidepressants in two pain tests in mice". Fundam. Clinical Pharmacol., 6, pág. 75-82 (1992).

[7] Barnes, C.D. y Eltherington, L.G. "Drug dosage on laboratory animals". University of California Press, 80, pág. 165-166 (1973).

[8] Bartter, T. y Gooberman, L.L. "Rapid opiate detoxification". Am. J. Drug Alcohol Abuse, 22, (4), pág. 489-495 (1996).

[9] Bedate-Villar, J.; Roig-Traver, A. "Utilidad de la naltrexona en el tratamiento de los adictos a opiáceos". Rev. Esp. Drogodep., 12, (1), pág. 83-97 (1987).

[10] Carrara, M.; Zampiron, S.; Capolon-

go, F.; Cima, L. y Giusti, P. "Influence of glycine on morphine-induced antinociception in mice". *Eur. J. Pharmacol.*, 179, (3), pág. 301-305 (1990).

[11] Escribano, M. "Aspectos farmacológicos y legislativos de las sustancias restrictivas". *Revista del Consejo General de Farmacéuticos*, 175, pág. 44-52 (1993).

[12] Flórez, J.; Armijo, J.A. y Mediavilla, A. "La dependencia y el abuso de fármacos" en *Farmacología Humana*, Tomo I, 1ª Edic., Ed. Eunsa, Pamplona, pág. 423 - 429 (1989).

[13] Fuentes, J.A.; Ruiz-Gayo, M.; Otero, M.J.; Vela, G. y Reche, I. "Nuevas aproximaciones farmacológicas para la producción de analgesia". *Ind. Farm.*, 9, (5), pág. 51-57 (1994).

[14] Guerra, G.; Marcato, A.; Caccavari, R.; Fontaseni, B.; Delsignore, R.; Fertoni, G.; Avanzini, P.; Rustichelli, P. y Passeri, M. "Clonidine and Opiate Receptor Antagonists in the Treatment of Heroin Addiction". *J. Subst. Abuse Treat.*, 12, (1), pág. 35-41 (1995).

[15] Heilman, R.D.; Gray, M.I.; Chen, R.P.; Hann, E.F. y Fishman, J. "Evaluation of the hot plate technique to study narcotic antagonist". *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, 13, (4), pág. 635-647 (1976).

[16] Hull, K.M.; Tolland, D.E. y Maher, T.J. "L-tyrosine potentiation of opioid-induced analgesia utilizing the hot plate test". *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 293, (3), pág. 1.190-1.195 (1994).

[17] IAPS "Ethical standards for investigations of experimental pain in animals". *Pain*, 9, pág. 141-142 (1980).

[18] Jaffe, J.H. "Drogadicción y abuso de

drogas" en "Las bases farmacológicas de la terapéutica" (Editores: A. Goodman, A.S. Nies, P. Taylor y T.W. Rall) 8ª edic., Ed. Médica Panamericana, Buenos Aires, pág. 513-558 (1991).

[19] Khan, M.Z.I. "Recent trends and progress in sustained or controlled oral delivery of some water soluble drugs: morphine salts, diltiazem and captopril". *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 21, (9), pág. 1.037-1.070 (1995).

[20] Loimer, R.; Lenz, K.; Schimid, R. y Presslich, O. "Technique for greatly shortening the transition from metadone to naltrexone maintenance of patients addicted to opiates". *Am. J. Psychiatry*, 148, (7), pág. 933-935 (1991).

[21] Manzanares, J. "Clinical use of naltrexone". *Rev. Med. Univ. Navarra*, 40, (2), pág. 78-84 (1995).

[22] Marek, P.; Page, G.G.; Ben-Eliyahu, S. y Liebeskind, J.C. "N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) receptor antagonist MK-801 blocks non-opioid stress-induced analgesia. I. Comparison of opiate receptor-deficient and opiate receptor-rich strains of mice". *Brain Res.*, 551, (1-2), pág. 293-296 (1991).

[23] Narita, M.; Takahashi, Y.; Takamori, K.; Funada, M.; Suzuki, T.; Misawa, W. y Nagase, H. "Effects of kappa-agonist on the antinociception and locomotor enhancing action induced by morphine in mice". *Jpn. J. Pharmacol.*, 62, (1), pág. 15-24 (1993).

[24] Rosland, J.H. y Hole, K. "1,4-benzodiazepines antagonize opiate-induced antinociception in mice". *Anesth. Analg.*, 71, (3), pág. 242-248 (1990).

[25] Sa, B.; Roy, S. y Das, S.K. "Prepara-

tion and in vitro evaluation of controlled release dosage form of indomethacin". *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 13, (7), pág. 1.267-1.278 (1987).

[26] Shufman, E.N.; Porat, S.; Witztum, E.; Gandacu, D.; Bar-Hamburger, R. y Ginath, Y. "The efficacy of naltrexone in preventing reabuse of heroin after detoxification". *Biol. Psychiatry*, 35, (12), pág. 935-945 (1994).

[27] Simon, D.L. "The rationale for naltrexone therapy as an alternative to methadone treatment for opiate addiction". *Conn. Med.*, 60, (11) pág. 683-685 (1996).

[28] Stine, S.M. y Kosten, T.R. "Use of drug combinations in treatment of opioid withdrawal". *J. Clin. Psychopharmacol.*, 12, (3), pág. 203-209 (1992).

[29] Tisco, P.J. y Inturrisi, C.E. "Attenuation and reversal of morphine tolerance by competitive n-methyl-d-aspartate receptor antagonist, L4274614". *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 264, (3), pág. 1.090-1.096 (1993).

[30] Woolfe, H.G. y Macdonald, A.D. "The evaluation of the analgesic action of pethidine hydrochloride" *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, 80, 300 (1944).

[31] Yacobi, A.; Stoll, R.G.; Chao, G.C.; Carter, J.E.; Baaske, D.M.; Kamath, B.L.; Amann, A.H. y Lai, C. "Evaluation of sustained-action chlorpheniramine-pseudoephedrine dosage form in humans". *J. Pharm. Sci.*, 69, (9), pág. 1.077-1.081 (1980).

Puede suscribirse a

**INDUSTRIA FARMACEUTICA**  
ANALITICA Y BIOTECNOLOGIA

Por: Teléfono: (91) 440 29 20

Fax: (91) 440 29 31

Internet: [www.alcion.es](http://www.alcion.es)

Correo: Medea, 4 - 28037 Madrid