

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 851 175**

51 Int. Cl.:

A61K 9/22 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61K 49/00 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.02.2014** **PCT/US2014/014665**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.08.2014** **WO14123899**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.02.2014** **E 14749181 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.11.2020** **EP 2953618**

54 Título: **Formulaciones farmacéuticas resistentes a manipulación**

30 Prioridad:

05.02.2013 US 201361761055 P

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

03.09.2021

73 Titular/es:

**PURDUE PHARMA L.P. (100.0%)
One Stamford Forum
Stamford, CT 06901, US**

72 Inventor/es:

**GUIDO, DEBORA y
HUANG, HAIYONG, HUGH**

74 Agente/Representante:

MIR PLAJA, Mireia

ES 2 851 175 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

Formulaciones farmacéuticas resistentes a manipulación

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al campo de las formas de dosificación farmacéutica que son resistentes a manipulaciones y abuso.

Antecedentes

10 A veces, los productos farmacéuticos son objeto de abuso. Por ejemplo, una dosis particular de agonista opioide puede ser más potente cuando se administra por vía parenteral en comparación con la misma dosis administrada por vía oral. Algunas formulaciones se pueden manipular para proporcionar el agonista opioide contenido en ellas para un uso ilícito. En ocasiones, las formulaciones de agonistas opioides previstas para uso oral son molidas o sometidas a extracción con disolventes (p. ej., etanol) por los drogadictos para proporcionar el opioide contenido dentro para un uso ilícito no recetado (p. ej., administración nasal o parenteral).

15 Los drogadictos buscan las formas de dosificación oral de liberación controlada porque la trituration de la forma de dosificación puede liberar una cantidad de agente activo que de otro modo está prevista para una liberación prolongada (p. ej., 12 a 24 horas), haciéndola inmediatamente disponible. La disponibilidad inmediata tras la trituration también puede hacer que las formas de dosificación de liberación controlada sean más peligrosas debido a la posibilidad de una sobredosis accidental.

20 Las formas de dosificación oral de liberación inmediata también son objeto de abuso. Por ejemplo, una forma de dosificación oral se puede triturar para que el fármaco que contiene esté disponible para administración por una ruta no deseada, por ejemplo, por vía parenteral o nasal.

25 En la técnica, ha habido previamente intentos de controlar el potencial de abuso asociado con los analgésicos opioides. Por ejemplo, la combinación de pentazocina y naloxona se ha utilizado en comprimidos disponibles en Estados Unidos, que se comercializan como Talwin® Nx de Sanofi-Winthrop. Talwin® Nx contiene hidrocloreto de pentazocina equivalente a 50 mg de base e hidrocloreto de naloxona equivalente a 0,5 mg de base. Talwin® Nx está indicado para el alivio del dolor de moderado a grave. La cantidad de naloxona presente en esta combinación tiene actividad baja cuando se toma por vía oral e interfiere mínimamente con la acción farmacológica de la pentazocina. Sin embargo, esta cantidad de naloxona dada por vía parenteral tiene una acción antagonista fuerte a los analgésicos narcóticos. Así, la inclusión de la naloxona tiene como fin 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 para el uso indebido parenteral que las formulaciones de pentazocina orales anteriores. Una terapia combinada fija que comprende tilidina (50 mg) y naloxona (4 mg) ha estado disponible en Alemania para el manejo del dolor severo desde 1978 (Valoron® N, Goedecke). La razón de la combinación de estos fármacos es un alivio del dolor efectivo y la prevención de la adicción a la tilidina a través de los antagonismos inducidos por la naloxona en el receptor de morfina. Se presentó una combinación fija de buprenorfina y naloxona en 1991 en Nueva Zelanda (Temgesic® Nx, Reckitt & Colman) para el tratamiento del dolor.

La publicación de solicitud de patente de EE. UU. de propiedad común N.º 20090081290 se refiere a las formulaciones de opioides que son resistentes a la trituration en un intento de liberar el fármaco contenido dentro para uso ilícito.

40 La publicación de solicitud de patente de EE. UU. de propiedad común N.º 20030068375 se refiere a formulaciones de opioides que, en determinadas realizaciones, incluyen un agente gelificante en una cantidad efectiva para conferir una viscosidad inadecuada para la administración seleccionada del grupo que consiste en administración parenteral y nasal a una mezcla solubilizada formada cuando la forma de dosificación se tritura y se mezcla con entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 10 ml de un líquido acuoso.

45 El documento WO 2011/154414 A1 se refiere al uso de una forma de dosificación oral a base de microgránulos y/o microcomprimidos para reducir el uso abusivo de al menos un principio activo (agente activo farmacéuticamente aceptable) contenido en el mismo, en particular principios activos analgésicos. La forma de dosificación oral contiene un agente gelificante y un activador gelificante.

El documento WO 02/056861 A2 se refiere a métodos para preparar una composición de espuma sintáctica adecuada para uso como un portador de productos químicos u otros compuestos, incluidos productos farmacéuticos.

50 El documento WO 2012/112952 A1 está dirigido a formulaciones farmacéuticas resistentes al abuso. Los componentes de disuasión del abuso pueden comprender un núcleo, que contiene un material que tiene propiedades tanto hidrófilas como hidrófobas.

El documento US 2008/152595 A1 se refiere a una formulación de disuasión del abuso de una forma de dosificación oral para cualquier sustancia farmacológica activa que pueda ser objeto de abuso combinado con un polímero formador de gel, una mucosa nasal surfactante irritante y agente de lavado.

El documento US 2005/214223 A1 se refiere a formas farmacéuticas de disuasión del abuso que comprenden al menos dos de los siguientes constituyentes: al menos una sustancia que irrita la región nasal y/o faríngea; al menos un agente de aumento de la viscosidad que junto con una cantidad mínima requerida de un líquido acuoso forma un gel en un extracto obtenido de la forma de dosificación, gel que aún se puede discernir después de haber sido introducido en una cantidad adicional de líquido acuoso; al menos un antagonista para la al menos una sustancia activa que es susceptible de abuso; y al menos un emético.

El documento US 2007/048228 A1 se refiere a una forma de dosificación que se termoforma sin decoloración y comprende una o más sustancias activas que podrían estar sujetas a abuso y al menos un polímero sintético o natural que tiene una resistencia a la rotura de al menos 500 N.

El documento FR 2 983 409 A1 está dirigido a una composición farmacéutica oral en forma de comprimido de liberación sostenida, con el objetivo de evitar la manipulación y la posterior inyección.

Existe una necesidad en la técnica de una forma de dosificación que contenga un fármaco susceptible de abuso que sea resistente al abuso oral, parenteral y nasal. En el caso de los analgésicos opioides, existe una necesidad de una formulación resistente a la manipulación que no solo dependa de la inclusión de un antagonista en la formulación para impedir el abuso.

Objetos y compendio de la invención

Es un objeto de determinadas realizaciones de la presente invención proporcionar una forma de dosificación oral sólida que comprenda un fármaco susceptible de abuso (p. ej., un analgésico opioide), que sea resistente a la manipulación.

Es un objeto de determinadas realizaciones de la presente invención proporcionar una forma de dosificación oral sólida que comprenda un fármaco susceptible al abuso (p. ej., un analgésico opioide), que sea objeto de menos abuso oral que otras formas de dosificación.

Es un objeto de determinadas realizaciones de la presente invención proporcionar una forma de dosificación oral sólida que comprenda un fármaco susceptible al abuso (p. ej., un analgésico opioide), que sea objeto de menos abuso parenteral que otras formas de dosificación.

Es un objeto de determinadas realizaciones de la presente invención proporcionar una forma de dosificación oral sólida que comprenda un fármaco susceptible al abuso (p. ej., un analgésico opioide), que sea objeto de menos abuso intranasal que otras formas de dosificación.

Es otro objeto de determinadas realizaciones de la presente invención proporcionar una forma de dosificación oral sólida que comprenda un fármaco susceptible al abuso (p. ej., un analgésico opioide), que sea objeto menor desviaciones que otras formas de dosificación.

Es otro objeto de determinadas realizaciones de la presente invención proporcionar una forma de dosificación oral sólida que comprende un analgésico opioide para uso en un método de tratamiento del dolor en pacientes humanos que al mismo tiempo reduzca el potencial de abuso de la forma de dosificación.

Es otro objeto de determinadas realizaciones de la presente invención proporcionar una forma de dosificación oral sólida que comprenda un fármaco susceptible al abuso (p. ej., un analgésico opioide), que sea resistente a la descarga de la dosis en presencia de alcohol.

Es otro objeto de determinadas realizaciones de la presente invención proporcionar una forma de dosificación oral sólida para uso en un método de tratamiento de una enfermedad o afección (p. ej., dolor) en un paciente que lo necesita.

Los objetos anteriores de la presente invención y otros pueden lograrse mediante la presente invención que está dirigida a una forma de dosificación oral sólida que comprende un agente gelificante termolábil, en donde el agente gelificante termolábil es goma de xantano; un estabilizador térmico, en donde el estabilizador térmico es un homopolímero de carbómero; un agente modificador del pH, en donde el agente modificador del pH es bicarbonato de sodio y un fármaco susceptible de abuso, proporcionando la forma de dosificación una liberación inmediata del fármaco, en donde la forma de dosificación libera al menos aproximadamente el 85% del fármaco en 45 minutos según la medición por disolución in vitro en un aparato USP de 2 paletas a 50 rpm en 500 mL de SGF a 37°C.

En determinadas realizaciones, la invención se dirige a una forma de dosificación oral sólida que comprende además un agente gelificante sensible al pH.

En determinadas realizaciones de la invención, la recuperación del fármaco es menor que aproximadamente 70%, menor que aproximadamente 60%, menor que aproximadamente 50%, menor que aproximadamente 40%, menor que aproximadamente 30%, menor que aproximadamente 20%, menor que aproximadamente 10%, menor que aproximadamente 5%, basado en el ensayo de posibilidad de colocarse en una jeringa, en donde la forma de

dosificación está a temperatura ambiente o sometida a condiciones térmicas, se tritura y se mezcla con 5 mL de disolvente y la solución resultante se aspira con una aguja de calibre 27.

En otras realizaciones, la presente invención se refiere a una forma de dosificación oral sólida para uso en un método de tratamiento de una enfermedad o afección (p. ej., dolor, diarrea o estreñimiento) que comprende administrar la forma de dosificación oral a un paciente que lo necesite.

Al describir la presente invención, los siguientes términos serán utilizados como se indica a continuación. Como se usa en el presente documento, las formas singulares «un», «una» y «el/la» incluyen referencias plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a "un fármaco susceptible al abuso" incluye un agente activo único, así como una mezcla de dos o más agentes activos diferentes y la referencia a un "agente gelificante" incluye un agente gelificante único, así como una mezcla de dos o más agentes gelificantes diferentes y similares.

Según se utilizan en el presente documento, los términos "agente activo", "ingrediente activo", "agente farmacéutico" y "fármaco" se refieren a cualquier material que esté diseñado para producir un efecto terapéutico, profiláctico u otro efecto previsto, esté o no aprobado por una agencia gubernamental para ese fin. Estos términos con respecto a agentes específicos incluyen todos los agentes farmacéuticamente activos, todas las sales farmacéuticamente aceptables de estos y todos los complejos, estereoisómeros, formas cristalinas, cocristales, éter, ésteres, hidratos y solvatos de estos, y mezclas de estos, que producen el efecto previsto.

Según se emplea en el presente documento, la frase "terapéuticamente efectivo" se refiere a la cantidad de fármaco o la velocidad de administración del fármaco necesaria para producir un resultado terapéutico deseado.

Según se emplea en el presente documento, la frase "profilácticamente efectivo" se refiere a la cantidad de fármaco o la velocidad de administración del fármaco necesaria para producir un resultado profiláctico deseado.

Tal como se usa en el presente documento, el término "estereoisómeros" es un término general para todos los isómeros de moléculas individuales que difieren solamente en la orientación de sus átomos en el espacio. Este incluye enantiómeros e isómeros de los compuestos con uno o más centros quirales que no son imágenes especulares entre sí (diastereómeros).

El término "enantiómero" o "enantiomérico" hace referencia a una molécula que no se puede superponer en su imagen especular y, por lo tanto, se activa ópticamente cuando el enantiómero gira el plano de luz polarizada en una dirección en un ángulo determinado y su imagen especular gira el plano de luz polarizada en el mismo grado, pero en la dirección opuesta.

El término "centro quiral" hace referencia a un átomo de carbono al cual se unen cuatro grupos diferentes.

El término "paciente" significa un sujeto que ha presentado una manifestación clínica de un síntoma o síntomas particulares que sugieren la necesidad de tratamiento, que recibe tratamiento preventivo o profiláctico para una afección o que se le ha diagnosticado una afección que se va a tratar.

"Sales farmacéuticamente aceptables" incluye, pero no se limita a, sales de ácido inorgánico tales como hidrócloruro, hidrobromuro, sulfato, fosfato y similares; sales orgánicas tales como formiato, acetato, trifluoroacetato, maleato, tartrato y similares; sulfonatos tales como metanosulfonato, bencenosulfonato y similares; sales de aminoácido tales como arginato, asparaginato, glutamato y similares; sales de metal 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; y sales de amina orgánica tales como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de disciclohexilamina o sal de N,N'-dibenciletilendiamina y similares.

El término «sujeto» es inclusivo de la definición del término «paciente» y no excluye individuos que son completamente normales en todos los aspectos o con respecto a una afección particular.

El término "ppm", según se emplea en el presente documento, significa "partes por millón". Con referencia a 14-hidroxicodeinona, "ppm" significa partes por millón de 14-hidroxicodeinona en un producto de muestra particular. El nivel de 14-hidroxicodeinona se puede determinar mediante cualquier método conocido en la técnica, preferiblemente mediante análisis por cromatografía líquida de alta resolución ("HPLC") usando detección ultravioleta ("UV").

El término "agente gelificante termolábil" significa un compuesto o composición que es capaz de formar una solución viscosa cuando se combina con un líquido acuoso, pero en el que la viscosidad disminuye cuando la solución viscosa se somete a calor. En una realización no limitante, la viscosidad de una forma de dosificación que contiene un agente de gelificación termolábil cuando se somete a tratamiento térmico de 150°C durante 20 minutos y se tritura y se mezcla con 5 ml de un disolvente acuoso disminuye en al menos aproximadamente 5%, al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 12,5%, al menos aproximadamente 15%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 25%, al menos aproximadamente 30%, o al menos aproximadamente 40% en comparación con la viscosidad de la forma de dosificación sometida al mismo ensayo sin tratamiento térmico.

El término "estabilizador térmico" significa un compuesto o composición que sirve para minimizar o reducir la pérdida de viscosidad que de otro modo ocurriría cuando una solución de un agente gelificante termolábil se somete a calor. En una realización no limitante, la viscosidad de una forma de dosificación que contiene un agente gelificante termolábil y un estabilizador térmico cuando se somete a tratamiento térmico de 150°C durante 20 minutos y se tritura y se mezcla con 5 ml de un disolvente acuoso es mayor que aproximadamente 5%, mayor que aproximadamente 10%, mayor que aproximadamente 12,5%, mayor que aproximadamente 15%, mayor que aproximadamente 20%, mayor que aproximadamente 25%, mayor que aproximadamente 30%, o mayor que aproximadamente 40% comparado con la viscosidad de la forma de dosificación sometida al mismo ensayo sin el estabilizador térmico.

El término "agente gelificante sensible al pH" significa un agente que es capaz de formar una solución viscosa cuando se combina con un líquido acuoso, cuya viscosidad aumenta dentro de un intervalo de pH particular. En una realización no limitante, la viscosidad de una forma de dosificación que contiene un agente gelificante sensible al pH cuando se tritura y se mezcla con 5 ml de un disolvente acuoso es mayor que aproximadamente 5%, mayor que aproximadamente 10%, mayor que aproximadamente 12,5%, mayor que aproximadamente 15%, mayor que aproximadamente 20%, mayor que aproximadamente 25%, mayor que aproximadamente 30%, o mayor que aproximadamente 40% en un intervalo de pH de entre 5,5 y 8,5 comparado con el mismo ensayo a un intervalo de pH por encima y/o por debajo de este intervalo.

El término "agente modificador del pH" significa un agente que cambia o mantiene (o proporciona) un pH dentro de un intervalo de pH particular en un entorno de uso (por ejemplo, una solución viscosa obtenida al manipular la forma de dosificación con un disolvente líquido). En una realización no limitante, el agente modificador del pH de una forma de dosificación que también contiene un agente sensible al pH a un pH de entre 5,5 y 8,5 cuando la forma de dosificación se tritura y se mezcla con 5 ml de un disolvente acuoso.

El término "recuperación" significa la cantidad de un fármaco obtenida de la solución resultante de una forma de dosificación manipulada (p. ej., triturada y mezclada en 5 mL de disolvente) tras la aspiración con una aguja de calibre 27.

El término "manipulación" significa una manipulación mediante medios mecánicos, térmicos y/o químicos para obtener una solución de un fármaco disponible para uso ilícito. La manipulación puede ser, p. ej., mediante triturado y mezcla de la forma de dosificación con un disolvente (con o sin calor) o mediante disolución de una forma de dosificación intacta en un disolvente (con o sin calor).

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una representación gráfica de los resultados del ensayo de posibilidad de colocarse en una jeringa descrito en el Ejemplo 3A-F.

Descripción detallada

Las formas de dosificación de liberación controlada e inmediata cumplen una función vital en el manejo de las afecciones agudas y crónicas (p. ej., gestión del dolor con analgésicos opioides). Por lo tanto, es importante proporcionar una forma de dosificación resistente a la manipulación de un fármaco susceptible de abuso que pueda utilizarse para liberación controlada o inmediata para obtener un producto viable que pueda proporcionar niveles de plasma efectivos a un paciente de acuerdo con un perfil de liberación previsto.

Se ha contemplado el uso de agentes gelificantes para disuadir del abuso de formas de dosificación que contienen un fármaco susceptible de abuso (p. ej., un analgésico opioide). Una forma de abuso es mediante la trituración de una forma de dosificación con el fin de liberar el fármaco contenido en ella para uso ilícito, como la administración parenteral o mediante la absorción a través de una superficie mucosa externa. Cuando la forma de dosificación triturada se mezcla con una solución, se obtiene una viscosidad que impide que el fármaco se introduzca en una aguja, lo que dificulta el abuso parenteral. De manera similar, cuando la forma de dosificación triturada se aplica a una superficie mucosa (p. ej., la cavidad nasal), la composición forma un gel al entrar en contacto con la humedad de la mucosa, inhibiendo así la absorción.

Para aumentar la solubilización del fármaco susceptible de abuso (p. ej., un analgésico opioide), un abusador puede calentar una forma de dosificación en una solución acuosa. Esto puede aumentar el potencial de abuso de determinadas formas de dosificación que contienen agentes gelificantes, ya que la viscosidad alcanzada de una mezcla solubilizada de la forma de dosificación puede reducirse con la adición de calor, facilitando potencialmente la administración parenteral o nasal.

Otros agentes gelificantes proporcionan una viscosidad mejorada tras la solubilización cuando se mantienen dentro de un intervalo de pH particular. Por tanto, la solubilización de estas formulaciones fuera del intervalo de pH particular puede reducir la viscosidad resultante cuando se solubiliza la forma de dosificación.

La presente invención está dirigida a una forma de dosificación oral sólida que comprende un agente gelificante termolábil, en donde el agente gelificante termolábil es goma de xantano; un estabilizador térmico, en donde el

estabilizante térmico es un homopolímero de carbómero; un fármaco susceptible de abuso; y un agente modificador del pH, en donde el agente modificador del pH es bicarbonato de sodio.

En determinadas realizaciones, la presente invención se dirige a una forma de dosificación oral sólida que comprende además un agente gelificante sensible al pH.

- 5 Según la presente invención, el agente gelificante termolábil es goma de xantano. La goma de xantano está disponible comercialmente de CP Kelco con el nombre comercial Xantural®.

En realizaciones de la presente invención (con goma de xantano), se puede incluir un galactomanano (p. ej., goma guar o goma de algarrobo) para mejorar la viscosidad de la forma de dosificación al manipularse con un disolvente.

- 10 Los homopolímeros reticulados de ácido acrílico se denominan homopolímeros de carbómero y están disponibles comercialmente en Lubrizol con el nombre comercial Carbopol® 71G.

Según la presente invención, el agente gelificante termolábil es goma de xantano y el estabilizante térmico es un homopolímero de carbómero.

- 15 El agente gelificante sensible al pH también puede ser un polímero, p. ej., un polímero que es aniónico en una solución acuosa de pH neutro. En una realización particular, el agente gelificante sensible al pH es un ácido poliacrílico. El ácido poliacrílico puede ser un homopolímero y se puede reticular, opcionalmente, con un agente de reticulación (es decir, un homopolímero carbómero). El agente de reticulación puede ser un alil éter de polialcohol como un alil éter de pentaeritritol, un alil éter de sacarosa, un alil éter de propileno o una mezcla de estos.

Según la presente invención, el agente modificador del pH es bicarbonato de sodio.

- 20 En una realización, el agente gelificante sensible al pH es un homopolímero de carbómero y el agente modificador del pH es bicarbonato de sodio.

Las formas de dosificación de la presente invención pueden incluir excipientes adicionales, p. ej., para ayudar a fabricar, proporcionar resistencia a la manipulación adicional, modificar la velocidad de liberación o proporcionar resistencia al alcohol.

- 25 Otros excipientes pueden incluir al menos un excipiente seleccionado del grupo que consiste en agentes de carga o rellenos, plastificantes, estabilizantes, diluyentes, lubricantes, desintegrantes, aglutinantes, auxiliares de granulación, colorantes, saborizantes y deslizantes.

- 30 La forma de dosificación oral sólida de la presente invención puede exhibir una recuperación del fármaco menor que aproximadamente 70%, menor que aproximadamente 60%, menor que aproximadamente 50%, menor que aproximadamente 40%, menor que aproximadamente 30%, menor que aproximadamente 20%, menor que aproximadamente 10% o menor que aproximadamente 5%, basado en un ensayo de posibilidad de colocarse en una jeringa; mediante lo cual a forma de dosificación está a temperatura ambiente o sujeta a condiciones térmicas; y se tritura y se mezcla con 5 ml de disolvente y la solución resultante se aspira con una aguja de calibre 27. En una realización no limitativa, la trituración se realiza mediante un mortero y se maja hasta obtener un polvo, p. ej., con 10 golpes, 25 golpes o 50 golpes.

- 35 En determinadas realizaciones, la recuperación del fármaco es menor que aproximadamente 30%, menor que aproximadamente 20%, menor que aproximadamente 10%, menor que aproximadamente 8% o menor que aproximadamente 5% cuando la forma de dosificación está a temperatura ambiente.

- 40 En determinadas realizaciones, la recuperación del fármaco es menor que aproximadamente 35%, menor que aproximadamente 25%, menor que aproximadamente 15%, menor que aproximadamente 8% o menor que aproximadamente 5% cuando la forma de dosificación se calienta a aproximadamente 100°C.

En determinadas realizaciones, la recuperación del fármaco es menor que aproximadamente 40%, menor que aproximadamente 30%, menor que aproximadamente 20%, menor que aproximadamente 10% o menor que aproximadamente 5% cuando la forma de dosificación se calienta a aproximadamente 125°C.

- 45 En determinadas realizaciones, la recuperación del fármaco es menor que aproximadamente 70%, menor que aproximadamente 50%, menor que aproximadamente 40%, menor que aproximadamente 30% o menor que aproximadamente 20% cuando la forma de dosificación se calienta a aproximadamente 150°C.

En determinadas realizaciones, la recuperación del fármaco es menor que aproximadamente 30%, menor que aproximadamente 20%, menor que aproximadamente 10%, menor que aproximadamente 8% o menor que aproximadamente 5% cuando la forma de dosificación se calienta a aproximadamente 200°C.

- 50 En determinadas realizaciones, la recuperación del fármaco es menor que aproximadamente 75%, menor que aproximadamente 65%, menor que aproximadamente 55%, menor que aproximadamente 45% o menor que aproximadamente 35% cuando la forma de dosificación se calienta a aproximadamente 225°C.

En determinadas realizaciones, la recuperación del fármaco es menor que aproximadamente 75%, menor que aproximadamente 65%, menor que aproximadamente 55%, menor que aproximadamente 45% o menor que aproximadamente 35% cuando la forma de dosificación se calienta a aproximadamente 250°C.

- 5 En determinadas realizaciones, la recuperación del fármaco es menor que aproximadamente 75%, menor que aproximadamente 65%, menor que aproximadamente 55%, menor que aproximadamente 45% o menor que aproximadamente 35% cuando la forma de dosificación se calienta a aproximadamente 275°C.

- 10 Las condiciones térmicas pueden calentar la forma de dosificación durante cualquier tiempo adecuado, p. ej., desde aproximadamente 1 minuto hasta aproximadamente 60 minutos. Por ejemplo, el calentamiento puede ser a aproximadamente 100°C durante aproximadamente 45 minutos, a aproximadamente 100°C durante aproximadamente 45 minutos, a aproximadamente 125°C durante aproximadamente 30 minutos, a aproximadamente 150°C durante aproximadamente 21 minutos, a aproximadamente 200°C durante aproximadamente 7 minutos, a aproximadamente 225°C durante aproximadamente 4 minutos, a aproximadamente 250°C durante aproximadamente 3 minutos o a aproximadamente 275°C durante aproximadamente 2 minutos.

- 15 En cualquiera de las realizaciones anteriores, la cantidad mínima de fármaco recuperado de acuerdo con el ensayo especificado es al menos aproximadamente 1%, al menos aproximadamente 2%, al menos aproximadamente 5%, al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 15%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 25%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 35% o al menos aproximadamente 40%.

- 20 En determinadas realizaciones, la forma de dosificación incluye un polímero que puede modificar la velocidad de liberación del fármaco contenido en el mismo. Algunos ejemplos de polímeros que se pueden utilizar para modificar la velocidad de liberación del fármaco incluyen polímeros celulósicos farmacéuticamente aceptables, que incluyen, pero no se limitan a, ésteres de celulosa, diésteres de celulosa, triésteres de celulosa, éteres de celulosa, éster-éteres de celulosa, acilatos de celulosa, diacilatos de celulosa, triacilatos de celulosa, acetatos de celulosa, diacetatos de celulosa, triacetatos de celulosa, propionatos de acetato de celulosa, butiratos de acetato de celulosa y mezclas de estos. En una realización, el polímero celulósico es un polímero alquilcelulósico tal como metilcelulosa o etilcelulosa.

- 30 Otros polímeros que modifican la velocidad de liberación incluyen polímeros acrílicos farmacéuticamente aceptables seleccionados, sin limitación, de copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, ácido poli(acrílico), ácido poli(metacrílico), copolímero de alquilamida de ácido metacrílico, metacrilato de poli(metilo), (anhídrido) de ácido poli(metacrílico), metacrilato de metilo, polimetacrilato, metacrilato de poli(metilo), copolímero de metacrilato de poli(metilo), poliacrilamida, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, anhídrido de ácido poli(metacrílico), copolímeros de metacrilato de glicidilo y mezclas de cualquiera de los anteriores. En una realización particular, el polímero acrílico es un polímero acrílico neutro (p. ej., Eudragit NE 30 D®, Eudragit NE 40 D® o Eudragit NM 30 D®), que también puede proporcionar características de resistencia a la trituración a la forma de dosificación.

- 35 El fármaco susceptible de abuso se puede mezclar en seco con el(los) agente(s) gelificante(s) y cualquier excipiente adicional (p. ej., polímero acrílico neutro) antes de ser comprimido para incorporarlo en una forma de dosificación oral sólida. En otras realizaciones, los materiales se pueden granular en húmedo, secar y, opcionalmente, moler antes de incorporarlos a una forma sólida de dosificación oral.

- 40 En determinadas realizaciones, una parte o la totalidad de uno o más del fármaco, agente gelificante y cualquier excipiente adicional (p. ej., polímero acrílico neutro) se pueden incorporar extragranularmente. Por ejemplo, el fármaco y el agente o agentes gelificantes pueden granularse en húmedo, secarse y opcionalmente molerse. Después de eso, el polímero acrílico neutro se puede mezclar con la granulación resultante para obtener la mezcla que contiene el fármaco que se va a comprimir. También se pueden añadir extragranularmente materiales como deslizantes y lubricantes para ayudar en la fabricación.

- 45 Se puede recubrir con un polímero que modifica la velocidad de liberación sobre el exterior de la forma de dosificación oral sólida alternativamente o además de la inclusión del polímero en su interior. El recubrimiento puede incluir uno o más de los polímeros modificadores de la velocidad de liberación como se discutió anteriormente en una cantidad en capas sobre la forma de dosificación sólida para lograr un aumento de peso, p. ej., de aproximadamente 1% a aproximadamente 30%, de aproximadamente 2% a aproximadamente 15% o de aproximadamente 8% a aproximadamente 12% (p/p).

- 50 Las formas de dosificación individuales también pueden incluir un recubrimiento para mejorar el aspecto cosmético y/o reducir la pegajosidad. Ejemplos de materiales que se pueden utilizar como un recubrimiento de película incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, alcohol polivinílico, lactosa o mezclas de estos. El revestimiento de película puede ser: (i) un revestimiento externo revestido directamente sobre una forma de dosificación (p. ej., núcleo comprimido), (ii) un revestimiento externo revestido directamente sobre un núcleo comprimido previamente revestido con un revestimiento modificador de la velocidad de liberación, (iii) una capa intermedia entre un núcleo comprimido y un revestimiento que modifica la velocidad de liberación o (iv) un revestimiento unitario mezclado con un material que modifica la velocidad de liberación.

- En determinadas realizaciones, las formas de dosificación de las formas de dosificación orales de la presente invención comprenden de aproximadamente 0,5% (p/p) a aproximadamente 80% (p/p) de polímero acrílico neutro, o de aproximadamente 1% (p/p) a aproximadamente 60% (p/p) de polímero acrílico neutro, o de aproximadamente 5% (p/p) a aproximadamente 50% (p/p) de polímero acrílico neutro o de aproximadamente 10% (p/p) a aproximadamente 40% (p/p) de polímero acrílico neutro.
- Determinadas realizaciones de la invención comprenden un desintegrante en la formulación. El desintegrante puede ser un agente como, p. ej., polivinilpirrolidona, glicolato de almidón de sodio, croscarmelosa de sodio o una mezcla de estos.
- Determinadas realizaciones de la invención comprenden una carga o diluyente. La carga o diluyente puede ser un agente como, p. ej., lactosa, dextrosa, manitol, celulosa microcristalina o una mezcla de estos.
- En determinadas realizaciones, la forma de dosificación oral sólida de la presente invención comprende el agente de gelificación termolábil en una cantidad de aproximadamente 0,25% a aproximadamente 75% (p/p) de la forma de dosificación; de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 25% (p/p) de la forma de dosificación o de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5% (p/p) de la forma de dosificación.
- En determinadas realizaciones, la forma de dosificación oral sólida de la presente invención comprende el estabilizante térmico en una cantidad de aproximadamente 0,25% a aproximadamente 90% (p/p) de la forma de dosificación; de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 50% (p/p) de la forma de dosificación o de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% (p/p) de la forma de dosificación.
- La relación del agente de gelificación termolábil al estabilizador térmico puede ser p. ej., de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 10:1 (p/p); de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 5:1 (p/p) o de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:5 (p/p).
- En determinadas realizaciones, la forma de dosificación oral sólida de la presente invención comprende el agente modificador de pH en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 25% (p/p) de la forma de dosificación; de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 10% (p/p) de la forma de dosificación o de aproximadamente 1% a aproximadamente 5% (p/p) de la forma de dosificación.
- En determinadas realizaciones, la forma de dosificación oral sólida de la presente invención comprende el desintegrante en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 25% (p/p) de la forma de dosificación; de aproximadamente 4% a aproximadamente 15% (p/p) de la forma de dosificación o de aproximadamente 8% a aproximadamente 12% (p/p) de la forma de dosificación.
- En determinadas realizaciones, la forma de dosificación oral sólida de la presente invención comprende la carga o diluyente en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 95% (p/p) de la forma de dosificación; de aproximadamente 25% a aproximadamente 85% (p/p) de la forma de dosificación o de aproximadamente 50% a aproximadamente 75% (p/p) de la forma de dosificación.
- La relación del fármaco al agente gelificante termolábil puede ser, p. ej., de aproximadamente 1:40 a aproximadamente 40:1 (p/p); de aproximadamente 1:20 a aproximadamente 20:1 (p/p); de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 10:1 (p/p); de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 5:1 (p/p) o de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 3:1 (p/p).
- Además de los agentes gelificantes, las formas de dosificación de la presente invención pueden incluir otros agentes aversivos para impedir adicionalmente el uso ilícito del fármaco contenido dentro. Estos otros agentes aversivos pueden ser, p. ej., un emético, un antagonista, un agente amargante, un irritante o una mezcla de estos.
- El emético se puede seleccionar, p. ej., del grupo que consiste en metilcefalina, cefalina, clorhidrato de emetina, psicotrina, O-metilpsicotrina, emetamina, ipecamina, hidro-ipecamina, ácido ipecacúrico y mezclas de estos. En realizaciones particulares, el emético es ipecac.
- El antagonista se puede seleccionar, p. ej., del grupo que consiste en naltrexono, naloxona, nalmefeno, ciclazacina, levalorfanol, sales farmacéuticamente aceptables de estos y mezclas de estos.
- El agente amargante se puede seleccionar, p. ej., del grupo que consiste en aceites saborizantes, compuestos aromáticos saborizantes, oleorresinas, extractos vegetales, extractos de hojas, extractos de flores, extractos de frutas, derivados de sacarosa, derivados de clorosacarosa, sulfato de quinina, benzoato de denatonio y mezclas de estos. En determinadas realizaciones, el agente amargante es aceite de menta verde, aceite de menta, aceite de eucalipto, aceite de nuez moscada, pimienta de Jamaica, maza, aceite de almendras amargas, mentol o una mezcla de estos. En otras realizaciones, el agente amargante extraído de una fruta se selecciona del grupo que consiste en limón, naranja, lima, pomelo y mezclas de estos. En una realización particular, el agente amargante es benzoato de denatonio.
- El irritante se puede seleccionar, p. ej., de un tensioactivo, capsaicina o un análogo de la capsaicina. El análogo de la capsaicina se puede seleccionar del grupo que consiste en resiniferatoxina, tinitoxina, heptanoilisobutilamida,

heptanoilguaiacilamida, isobutilamida, guaiacilamida, dihidrocapsaicina, octilester de homovanililo, nonanoilvanililamida y mezclas de estos.

El tensioactivo se puede seleccionar del grupo que consiste en poloxámero, un monoéster de sorbitán, un monooleato de glicerilo, lauril sulfato de sodio y mezclas de estos.

- 5 El tensioactivo se puede incluir en la forma de dosificación en una cantidad, p. ej., de aproximadamente 1% a aproximadamente 25% (p/p) de la forma de dosificación; de aproximadamente 4% a aproximadamente 15% (p/p) de la forma de dosificación; de aproximadamente 2,5% a aproximadamente 10% (p/p) de la forma de dosificación o de aproximadamente 8% a aproximadamente 12% (p/p) de la forma de dosificación.

- 10 Las formas de dosificación oral de la presente invención cuando se mezclan con de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 ml de agua destilada, proporcionan una viscosidad que impide o reduce la capacidad del fármaco de ser succionado por una jeringa o absorbido sistémicamente cuando se intenta la administración parenteral o nasal.

- 15 En ciertas realizaciones la viscosidad proporcionada por la forma de dosificación oral sólida después de triturado y mezcla con de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 ml de agua destilada, impide o reduce la capacidad del fármaco de ser succionado por una jeringa o absorbido sistémicamente cuando se intenta la administración parenteral o nasal.

En ciertas realizaciones, la viscosidad de la forma de dosificación oral sólida después de triturado o mezcla con aproximadamente 0,5 y aproximadamente 10 ml de agua destilada, proporcionan una viscosidad que impide o reduce la capacidad del fármaco de ser succionado por una jeringa o absorbido sistémicamente cuando se intenta la administración parenteral o nasal.

- 20 En determinadas modalidades, la viscosidad después de la manipulación con de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 ml de agua destilada es de al menos aproximadamente 10 cP, al menos aproximadamente 50 cP, al menos aproximadamente 100 cP, al menos aproximadamente 500 cP o al menos aproximadamente 1.000 cP. En determinadas realizaciones no limitantes, la viscosidad se mide usando un viscosímetro Brookfield Modelo RVF. Los ajustes pueden ser, p. ej., utilizando el husillo nº 1, 2 o 3 a 2 rpm, 10 rpm o 50 rpm a 25°C.

- 25 En determinadas realizaciones, la viscosidad después de la manipulación con de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 ml de agua destilada es de aproximadamente 50 cP a aproximadamente 1.000 cP, o de aproximadamente 100 cP a aproximadamente 5.000 cP.

- 30 En determinadas realizaciones, la recuperación del fármaco es, p. ej., menor que aproximadamente el 10%, menor que aproximadamente 8%, menor que aproximadamente 6%, menor que aproximadamente 4%, menor que aproximadamente 2%, menor que aproximadamente 1%, menor que aproximadamente 0,8%, menor que aproximadamente 0,6%, menor que aproximadamente 0,4% o menor que aproximadamente 0,2%, basándose en un ensayo de posibilidad de colocarse en una jeringa, por el cual la forma de dosificación se mezcla o se tritura y se mezcla con 5 o mL de disolvente y la solución resultante se aspira con una aguja de calibre 27.

- 35 El disolvente utilizado en el ensayo de posibilidad de colocarse en una jeringa puede ser, p. ej., agua de grifo, agua destilada, solución salina estéril, vinagre o etanol al 40%. Además, durante el ensayo de posibilidad de colocarse en una jeringa, el disolvente (antes o después de la mezcla con la forma de dosificación) se puede someter a calor de cualquier fuente como, p. ej., mediante el uso de un encendedor de butano.

- 40 En determinadas realizaciones de la presente invención, la recuperación del fármaco es, p. ej., menor que aproximadamente 10%, menor que aproximadamente 8%, menor que aproximadamente 6%, menor que aproximadamente 4%, menor que aproximadamente 2%, menor que aproximadamente 1%, menor que aproximadamente 0,8%, menor que aproximadamente 0,6%, menor que aproximadamente 0,4% o menor que aproximadamente 0,2%, basándose en los ensayos de posibilidad de colocarse en una jeringa bien calentados (p. ej., de 25°C a 275°C) y sin calentar, mediante los cuales la forma de dosificación se mezcla o se tritura y se mezcla con 5 mL de disolvente y la solución resultante se aspira con una aguja de calibre 27.

- 45 En determinadas realizaciones, la proporción de extracción de un ensayo de estabilidad sin calentar a un ensayo de estabilidad calentado es de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 5:1; de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 4:1; de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 3:1; de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 2:1; de aproximadamente 1:1,5 a aproximadamente 1,5:1; de aproximadamente 1:1,3 a aproximadamente 1,3:1 o de aproximadamente 1:1,1 a aproximadamente 1,1:1.

50 Agentes Activos

- 55 En determinadas realizaciones, cualquiera de los agentes activos siguientes se pueden usar como forma de dosificación oral sólida de la presente invención: inhibidores de ACE, hormonas adenohipofosales, agentes bloqueadores de las neuronas adrenérgicos, esteroides adrenocorticales, inhibidores de la biosíntesis de esteroides adrenocorticales, agonistas alfa adrenérgicos, antagonistas alfa adrenérgicos, agonistas alfa-dos-adrenérgicos selectivos, analgésicos, antipiréticos, agentes antiinflamatorios, andrógenos, anestésicos locales y generales, agentes

antiadictivos, antiandrógenos, agentes antiarrítmicos, agentes antiasmáticos, agentes anticolinérgicos, agentes anticolinesterasa, anticoagulantes, agentes antidiabéticos, agentes antidiarreicos, antidiuréticos, agentes antieméticos, agentes procinéticos, agentes antiepilépticos, antiestrógenos, agentes antifúngicos, agentes antihipertensivos, agentes antimicrobianos, agentes antimigraña, agentes antimuscarínicos, agentes antineoplásicos, agentes antiparasitarios, agentes anti Parkinson, agentes antiplaquetarios, antiprogestinas, agentes antiesquizofrenia, agentes antitiroideos, agentes antitusivos, agentes antivirales, antidepresivos atípicos, azaspirodecanodionas, barbitúricos, benzodiazepinas, benzotiadiazidas, agonistas beta-adrenérgicos, antagonistas beta-adrenérgicos, antagonistas beta-uno-adrenérgicos selectivos, agonistas beta-dos-adrenérgicos selectivos, sales biliares, agentes que afectan el volumen y la composición de los fluidos corporales, butirofenonas, agentes que afectan la calcificación, bloqueadores de canales de calcio, fármacos cardiovasculares, cannabinoides, catecolaminas y fármacos simpatomiméticos, agonistas colinérgicos, reactivadores de la colinesterasa, agentes anticonceptivos, agentes dermatológicos, difenilbutilpiperidinas, diuréticos, alcaloides del ergot, estrógenos, agentes bloqueadores ganglionares, agentes estimulantes ganglionares, hidantoínas, agentes para el control de la acidez gástrica y el tratamiento de las úlceras pépticas, agentes hematopoyéticos, histaminas, antagonistas de la histamina, hormonas, antagonistas de 5-hidroxitriptamina, fármacos para el tratamiento de la hiperlipoproteinemia, hipnóticos, sedantes, agentes inmunosupresores, laxantes, metilxantinas, inhibidores de la monoxigenasa, agentes bloqueadores neuromusculares, nitratos orgánicos, agonistas de opioides, antagonistas de opioides, enzimas pancreáticas, fenotiazinas, progestinas, prostaglandinas, agentes para el tratamiento de trastornos psiquiátricos, psicotrópicos, retinoides, bloqueadores de los canales de sodio, agentes para la espasticidad y espasmos musculares agudos, succinimidas, testosteronas, tioxantinas, agentes trombolíticos, agentes tiroideos, antidepresivos tricíclicos, inhibidores del transporte tubular de compuestos orgánicos, fármacos que afectan la motilidad uterina, vasodilatadores, vitaminas y mezclas de estos.

En determinadas realizaciones, el agente activo es un fármaco susceptible al abuso (p. ej., un agonista de opioide).

En dichas realizaciones, el agonista opioide se selecciona del grupo que consiste en alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, desomorfina, dextromoramide, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, ketobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptazina, metazocina, metadona, metopón, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfono, fenazocina, fenoperidina, piminodina, pirritamida, proheptazina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanilo, tilidina, tramadol, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos. En determinadas realizaciones, el otro agonista opioide es seleccionado del grupo consistente en codeína, fentanilo, hidromorfona, hidrocodona, oxicodona, dihidrocodeína, dihidromorfina, morfina, tramadol, oximorfona, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos.

En determinadas realizaciones, el agonista opioide es oxicodona o sales farmacéuticamente aceptables de esta en una cantidad de, p. ej., de aproximadamente de 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg o 30 mg.

En determinadas realizaciones de la presente invención, en donde el agente activo es hidrocloruro de oxicodona, el hidrocloruro de oxicodona tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona menor que alrededor de 25 ppm, menor que alrededor de 15 ppm, menor que alrededor de 10 ppm, menor que alrededor de 5 ppm, menor que alrededor de 2 ppm, menor que alrededor de 1 ppm, menor que alrededor de 0,5 ppm o menor que alrededor de 0,25 ppm.

El documento WO 2005/097801 A1, la patente de EE. UU. N.º 7,129,248 B2 y US 2006/0173029 A1, las cuales describen un proceso para un proceso para preparar el hidrocloruro de oxicodona que tiene niveles reducidos de 14-hidroxicodeinona.

En determinadas realizaciones, la forma de dosificación oral sólida de la presente invención comprende un agente activo que es un antagonista de opioide (con o sin un agonista de opioide). En dichas realizaciones, el antagonista de opioide se selecciona del grupo que consiste en amifenazol, naltrexona, metilnaltrexona, naloxona, nalbufina, nalorfina, dinicotinato de nalorfina, nalmefero, nadide, levorfanol, ciclozocina, sales farmacéuticamente aceptables de estos y mezclas de estos.

En determinadas realizaciones, la forma de dosificación oral sólida de la presente invención comprende un agente activo que es un analgésico no opioide. En dichas realizaciones, el analgésico no opioide es un agente antiinflamatorio no esteroideo seleccionado del grupo que consiste en aspirina, celecoxib, ibuprofeno, diclofenac, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, ketoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pramoprofeno, muprofeno, trioxaprofeno, suprofeno, aminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclórico, indometacina, sulindac, tolmetina, zomepirac, tiopinac, zidometacina, acetaminofeno, fentiazac, clidanac, oxpinac, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, ácido tolfenámico, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam, isoxicam, sales farmacéuticamente aceptables de estos y mezclas de estos.

En otras realizaciones, la presente invención se dirige a las formas de dosificación descritas en el presente documento que utilizan agentes activos como benzodiazepinas, barbituratos o anfetaminas, sus antagonistas o combinaciones de estos.

Las benzodiazepinas que se van a usar en la presente invención se pueden seleccionar de alprazolam, bromazepam, clordiazepoxida, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, halazepam, ketazolam, lorazepam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, temazepam, triazolam y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de estos y mezclas de estos. Los antagonistas de benzodiazepina que se pueden utilizar en la presente invención incluyen, entre otros, flumazenilo y sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de este.

Los barbituratos que se pueden utilizar en la presente invención incluyen, entre otros, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butalbital, metohexital, mefobarbital, metarbital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables y mezclas de estos. Los antagonistas de barbiturato que se pueden utilizar en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, anfetaminas y sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

Los estimulantes que se pueden utilizar en la presente invención incluyen, entre otros, anfetaminas, como anfetamina, complejo de resina de dextroanfetamina, dextroanfetamina, metanfetamina, metilfenidato, sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos. Los antagonistas de estimulantes que se pueden utilizar en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, benzodiazepinas y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables como se describe en el presente documento.

Determinadas realizaciones contienen más de un agente activo. Por ejemplo, las formas de dosificación descritas en el presente documento pueden contener un agonista opioide y un analgésico no opioide. En realizaciones particulares, el analgésico no opioide es acetaminofeno o un agente antiinflamatorio no esteroideo (p. ej., ibuprofeno, aspirina o diclofenaco) y el agonista opioide es oxicodona, hidrocodona o sales farmacéuticamente aceptables de estos (p. ej., hidrocloreuro de oxicodona o bitartrato de hidrocodona).

Las formas de dosificación oral sólidas de la presente invención pueden comprender, p. ej., de aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 10 mg de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; de aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 15 mg de hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; de aproximadamente 325 mg a aproximadamente 650 mg de acetaminofeno; de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 800 mg de ibuprofeno o de aproximadamente 325 mg a aproximadamente 750 mg de aspirina.

Las formulaciones específicas pueden comprender aproximadamente 2,5 mg de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 325 mg de acetaminofeno; aproximadamente 5 mg de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 325 mg de acetaminofeno; aproximadamente 7,5 mg de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 325 mg de acetaminofeno; aproximadamente 10 mg de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 325 mg de acetaminofeno; aproximadamente 7,5 mg de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 500 mg de acetaminofeno; aproximadamente 10 mg de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 650 mg de acetaminofeno; aproximadamente 5 mg de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 500 mg de acetaminofeno; aproximadamente 2,5 mg de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 300 mg de acetaminofeno; aproximadamente 5 mg de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 300 mg de acetaminofeno; aproximadamente 7,5 mg de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 300 mg de acetaminofeno; aproximadamente 10 mg de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 400 mg de acetaminofeno; aproximadamente 2,5 mg de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 400 mg de acetaminofeno; aproximadamente 5 mg de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 400 mg de acetaminofeno o aproximadamente 7,5 mg de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 400 mg de acetaminofeno.

Otras formulaciones pueden comprender aproximadamente 2,5 mg de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 325 mg de aspirina; aproximadamente 5 mg oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 325 mg de aspirina; aproximadamente 7,5 mg de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 325 mg de aspirina; aproximadamente 10 mg de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 325 mg de aspirina; aproximadamente 2,5 mg de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 500 mg de aspirina; aproximadamente 5 mg de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 500 mg de aspirina; aproximadamente 7,5 mg de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 500 mg de aspirina o aproximadamente 10 mg oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 500 mg de aspirina. En determinadas realizaciones, la formulación comprende aproximadamente 4,8355 mg de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y 325 mg de aspirina.

Formulaciones adicionales pueden comprender aproximadamente 5 mg de hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 500 mg de acetaminofeno; aproximadamente 10 mg hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 660 mg de acetaminofeno; aproximadamente 7,5 mg hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 750 mg de acetaminofeno; aproximadamente 5 mg de hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 325

- mg de acetaminofeno; aproximadamente 7,5 mg de hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 325 mg de acetaminofeno; aproximadamente 10 mg de hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 325 mg de acetaminofeno; aproximadamente 7,5 mg de hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 650 mg de acetaminofeno; aproximadamente 10 mg de hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 750 mg de acetaminofeno; aproximadamente 10 mg de hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 500 mg de acetaminofeno; aproximadamente 5 mg de hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 400 mg de acetaminofeno; aproximadamente 7,5 mg de hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 400 mg de acetaminofeno o aproximadamente 10 mg de hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 400 mg de acetaminofeno.

- Formulaciones adicionales pueden comprender aproximadamente 2,5 mg de hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 200 mg de ibuprofeno; aproximadamente 5 mg de hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 200 mg de ibuprofeno; aproximadamente 7,5 mg de hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 200 mg de ibuprofeno o aproximadamente 10 mg de hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 200 mg de ibuprofeno.

Parámetros farmacocinéticos

- En determinadas realizaciones, las formulaciones de la presente invención comprenden un agonista opioide (p. ej., hidrocloruro de oxicodona) y proporcionan una T_{max} de aproximadamente 0,5 hora a aproximadamente 6 horas, o de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 5 horas, o de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 4 horas, o de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 3 horas, o de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3 horas o aproximadamente 2,5 horas.

- En determinadas realizaciones que comprenden oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p. ej., hidrocloruro de oxicodona), la formulación puede proporcionar una C_{max} de aproximadamente 30 ng/ml a aproximadamente 50 ng/ml, o aproximadamente 35 ng/ml a aproximadamente 45 ng/ml, o aproximadamente 38 a aproximadamente 42 ng/ml basado en una dosis única de aproximadamente 15 mg a un sujeto; o una C_{max} media de aproximadamente 30 ng/ml a aproximadamente 50 ng/ml, o aproximadamente 35 ng/ml a aproximadamente 45 ng/ml, o aproximadamente 38 a aproximadamente 42 ng/ml basado en una dosis única de aproximadamente 15 mg a una población de sujetos.

- En otras realizaciones que comprenden oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p. ej., hidrocloruro de oxicodona), la formulación puede proporcionar una C_{max} de aproximadamente 20 ng/ml a aproximadamente 35 ng/ml, o aproximadamente 22 ng/ml a aproximadamente 32 ng/ml, o aproximadamente 25 a aproximadamente 30 ng/ml basado en una dosis única de aproximadamente 10 mg a un sujeto; o una C_{max} media de aproximadamente 20 ng/ml a aproximadamente 35 ng/ml, o aproximadamente 22 ng/ml a aproximadamente 32 ng/ml o aproximadamente 25 a aproximadamente 30 ng/ml basado en una dosis única de aproximadamente 10 mg a una población de sujetos.

- En otras realizaciones que comprenden oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p. ej., hidrocloruro de oxicodona), la formulación puede proporcionar una C_{max} de aproximadamente 8 ng/ml a aproximadamente 20 ng/ml, o aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 18 ng/ml, o aproximadamente 12 a aproximadamente 16 ng/ml basado en una dosis única de aproximadamente 5 mg a un sujeto; o una C_{max} media de aproximadamente 8 ng/ml a aproximadamente 20 ng/ml, o aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 18 ng/ml o aproximadamente 12 a aproximadamente 16 ng/ml basado en una dosis única de aproximadamente 5 mg a una población de sujetos.

- En otras realizaciones que comprenden oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p. ej., hidrocloruro de oxicodona), la formulación puede proporcionar una C_{max} de aproximadamente 4 ng/mL a aproximadamente 12 ng/mL, o aproximadamente 5 ng/mL a aproximadamente 10 ng/mL, o aproximadamente 6 a aproximadamente 8 ng/mL basado en una dosis única de aproximadamente 2,5 mg a un sujeto; o una C_{max} media de aproximadamente 4 ng/mL a aproximadamente 12 ng/mL, o aproximadamente 5 ng/mL a aproximadamente 10 ng/mL o aproximadamente 6 a aproximadamente 8 ng/mL basado en una dosis única de aproximadamente 2,5 mg a una población de sujetos.

- En determinadas realizaciones que comprenden oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p. ej., hidrocloruro de oxicodona), la formulación puede proporcionar un AUC_{0-t} de aproximadamente 150 ng·h/ml a aproximadamente 350 ng·h/ml, o aproximadamente 200 ng·h/mL a aproximadamente 300 ng·h/mL o aproximadamente 225 ng·h/mL a aproximadamente 275 ng·h/mL basado en una dosis única de aproximadamente 15 mg a un sujeto. En determinadas realizaciones, la formulación puede proporcionar un AUC_{0-t} medio de aproximadamente 150 ng·h/mL a aproximadamente 350 ng·h/mL, o aproximadamente 200 ng·h/mL a aproximadamente 300 ng·h/mL o aproximadamente 225 ng·h/mL a aproximadamente 275 ng·h/mL basado en una dosis única de aproximadamente 15 mg a una población de sujetos.

En otras realizaciones que comprenden oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p. ej., hidrocloreto de oxycodona), la formulación puede proporcionar un AUC_{0-t} de aproximadamente 100 ng·h/mL a aproximadamente 300 ng·h/mL, o aproximadamente 120 ng·h/mL a aproximadamente 240 ng·h/mL o aproximadamente 150 ng·h/mL a aproximadamente 200 ng·h/mL basado en una dosis única de aproximadamente 10 mg a un sujeto. En determinadas realizaciones, la formulación puede proporcionar un AUC_{0-t} medio de aproximadamente 100 ng·h/mL a aproximadamente 300 ng·h/mL, o aproximadamente 120 ng·h/mL a aproximadamente 240 ng·h/mL o aproximadamente 150 ng·h/mL a aproximadamente 200 ng·h/mL basado en una dosis única de aproximadamente 10 mg a una población de sujetos.

En otras realizaciones que comprenden oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p. ej., hidrocloreto de oxycodona), la formulación puede proporcionar un AUC_{0-t} de aproximadamente 50 ng·h/mL a aproximadamente 150 ng·h/mL, o aproximadamente 60 ng·h/mL a aproximadamente 120 ng·h/mL o aproximadamente 75 ng·h/mL a aproximadamente 100 ng·h/mL basado en una sola dosis de aproximadamente 5 mg a un sujeto. En determinadas realizaciones, la formulación puede proporcionar un AUC_{0-t} medio de aproximadamente 50 ng·h/mL a aproximadamente 150 ng·h/mL, o aproximadamente 60 ng·h/mL a aproximadamente 120 ng·h/mL o aproximadamente 75 ng·h/mL a aproximadamente 100 ng·h/mL basado en una dosis única de aproximadamente 5 mg a una población de sujetos.

En otras realizaciones que comprenden oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p. ej., hidrocloreto de oxycodona), la formulación puede proporcionar un AUC_{0-t} de aproximadamente 20 ng·h/mL a aproximadamente 100 ng·h/mL, o aproximadamente 25 ng·h/mL a aproximadamente 75 ng·h/mL o aproximadamente 30 ng·h/mL a aproximadamente 50 ng·h/mL basado en una dosis única de aproximadamente 2,5 mg a un sujeto. En determinadas realizaciones, la formulación puede proporcionar un AUC_{0-t} medio de aproximadamente 20 ng·h/mL a aproximadamente 100 ng·h/mL, o aproximadamente 25 ng·h/mL a aproximadamente 75 ng·h/mL o aproximadamente 30 ng·h/mL a aproximadamente 50 ng·h/mL basado en una dosis única de aproximadamente 2,5 mg a una población de sujetos.

Velocidades de liberación

Las formas de dosificación oral sólidas de la presente invención proporcionan una liberación controlada del agente activo. Determinadas realizaciones también pueden proporcionar una primera parte del agente activo para liberación inmediata y una segunda parte del agente activo para liberación controlada.

La forma de dosificación oral sólida de la presente invención libera al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90% o al menos aproximadamente 95% del agente activo en 45 minutos, medido por disolución in vitro en un aparato USP 2 (paleta) a 50 rpm en 500 ml de Fluido Gástrico Simulado (SGF) a 37°C.

En determinadas realizaciones, la forma de dosificación oral sólida de la presente invención libera al menos aproximadamente 90% o al menos aproximadamente 95% del agente activo en 60 minutos, medido por disolución in vitro en un Aparato USP 2 (paleta) a 50 rpm en 500 ml de Fluido Gástrico Simulado (SGF) a 37°C.

Excipientes adicionales

Las formas de dosificación oral sólidas de la presente invención pueden incluir excipientes adicionales, p. ej., para ayudar a fabricar, proporcionar resistencia a la manipulación adicional, modificar la velocidad de liberación o proporcionar resistencia al alcohol.

El excipiente adicional puede ser al menos un excipiente seleccionado del grupo que consiste en agentes de carga, plastificantes, estabilizantes, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, auxiliares de granulación, colorantes, saborizantes y deslizantes.

En determinadas realizaciones, la forma de dosificación oral sólida puede incluir un material, p. ej., un polímero que puede modificar la velocidad de liberación del agente activo contenido dentro. Ejemplos de polímeros que se pueden utilizar para modificar la liberación del agente activo incluyen polímeros celulósicos farmacéuticamente aceptables, que incluyen, pero no se limitan a, ésteres de celulosa, diésteres de celulosa, triésteres de celulosa, éteres de celulosa, éster-éteres de celulosa, acilatos de celulosa, diacilatos de celulosa, triacilatos de celulosa, acetatos de celulosa, diacetatos de celulosa, triacetatos de celulosa, propionatos de acetato de celulosa, butiratos de acetato de celulosa y mezclas de estos. En realizaciones particulares, el polímero celulósico es un polímero alquilcelulósico tal como metilcelulosa o etilcelulosa.

En otras realizaciones de la presente invención, el polímero que modifica la velocidad de liberación es un polímero acrílico farmacéuticamente aceptable seleccionado, entre otros, de copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, ácido poli(acrílico), ácido poli(metacrílico), copolímero de alquilamida de ácido metacrílico, metacrilato de poli(metilo), (anhídrido) de ácido poli(metacrílico), metacrilato de metilo, polimetacrilato, metacrilato de poli(metilo), copolímero de metacrilato de poli(metilo), poliacrilamida, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, anhídrido de ácido poli(metacrílico), copolímeros de metacrilato de glicidilo y mezclas de cualquiera de los anteriores. En realizaciones particulares, el polímero acrílico es un polímero acrílico neutro (p. ej., Eudragit NE 30 D®, EudragitNE

40 D® o Eudragit NM 30 D®), que también puede proporcionar características de resistencia a la trituración a la forma de dosificación.

El agente activo se puede mezclar en seco con el agente gelificante y los otros excipientes antes de comprimirlo en comprimidos o colocarse en una cápsula. En otras realizaciones, los materiales se pueden granular en húmedo, secar y, opcionalmente, moler antes de comprimirse en comprimidos o colocarse en una cápsula.

En determinadas realizaciones, una parte o la totalidad de uno o más de los agentes activos, agentes gelificantes y excipientes adicionales se pueden incorporar extragranularmente. Por ejemplo, el agente activo y el agente gelificante se pueden granular en húmedo, secar y, opcionalmente, moler. Posteriormente, se puede mezclar otro excipiente (p. ej., estabilizador térmico) con la granulación resultante para obtener la mezcla de agente activo. También se pueden añadir extragranularmente materiales como deslizantes y lubricantes para ayudar en la fabricación.

Un material de modificación de la velocidad de liberación también puede recubrirse sobre un comprimido o múltiples partículas alternativamente o además de la inclusión del material en el sustrato. El revestimiento puede incluir uno o más de los polímeros modificadores de la liberación como se discutió anteriormente en una cantidad sobre los sustratos para lograr una ganancia de peso, p. ej., de aproximadamente 1% a aproximadamente 30%, de aproximadamente 2% a aproximadamente 15% o de aproximadamente 8% a aproximadamente 12%.

Los comprimidos individuales o partículas pueden incluir también un recubrimiento de película para mejorar el aspecto cosmético y/o reducir la pegajosidad. Ejemplos de materiales que se pueden utilizar como recubrimientos de película incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, alcohol polivinílico, lactosa o una mezcla de estos. El revestimiento de película puede ser (i) un revestimiento exterior, (ii) un revestimiento exterior junto con un revestimiento modificador de la liberación o (iii) una capa intermedia entre un sustrato y un revestimiento modificador de la liberación.

Formulaciones y Métodos de Fabricación

Las formas de dosificación oral sólidas de la presente invención pueden estar en forma de, p. ej., comprimidos, cápsulas de gel, cápsulas, comprimidos oblongos, gránulos, grageas o polvos a granel. Las formas de dosificación de la presente invención se pueden formular, p. ej., en una forma unitaria (p. ej., un comprimido) o una formulación de múltiples partículas (p. ej., contenidas en una cápsula).

Cuando la presente invención está en forma de un comprimido, tales comprimidos pueden comprimirse, ser triturados, tener recubrimiento entérico, tener recubrimiento azucarado, tener una película de recubrimiento, haberse comprimido múltiples veces o tener múltiples capas. Las formas de dosificación oral sólidas de la presente invención pueden proporcionar una liberación inmediata del compuesto en el tracto gastrointestinal o, alternativamente, pueden proporcionar una liberación controlada y/o sostenida a través o en puntos particulares del tracto gastrointestinal. La liberación controlada y/o sostenida puede proporcionarse, p. ej., mediante un recubrimiento en la forma de dosificación oral o mediante la inclusión del agente activo en una matriz de liberación controlada y/o sostenida.

Las formas de dosificación pueden comprender opcionalmente partículas que contienen o que comprenden el agente activo, en donde las partículas tienen diámetro de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 2,5 mm. En una realización, las partículas tienen un diámetro de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 2 mm. Además, el agente gelificante y/o los otros excipientes pueden incorporarse a estas partículas o pueden incorporarse a un comprimido o cápsula que contenga estas partículas. En determinadas realizaciones, las partículas están recubiertas con una película con un material que permite la liberación del agente activo a una velocidad controlada en un entorno de uso. En otras realizaciones, las formas de dosificación de la presente invención comprenden una matriz de liberación inmediata o controlada con el agente activo disperso en la misma.

Una dosis unitaria de una forma de dosificación de múltiples partículas de la presente invención puede incluir, sin limitación, de aproximadamente 2 a aproximadamente 75 partículas; de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 partículas; de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 partículas o de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 partículas. En otras realizaciones, una dosis unitaria de una forma de dosificación de liberación inmediata de la presente invención puede incluir, sin limitación, de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 partículas; de aproximadamente 75 a aproximadamente 350 partículas; de aproximadamente 100 a aproximadamente 300 partículas o de aproximadamente 150 a aproximadamente 250 partículas.

Las partículas de la presente invención pueden tener un diámetro medio de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 10 mm; de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 8 mm; de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 6 mm o de aproximadamente 2 mm a aproximadamente 4 mm.

En determinadas realizaciones que comprenden un fármaco, un agente gelificante termolábil y un estabilizante térmico, la forma de dosificación puede estar en una matriz que contiene los ingredientes al menos parcialmente dispersos entre sí en forma unitaria o de múltiples partículas. Alternativamente, los ingredientes pueden estar en disposición laminar en forma unitaria o de múltiples partículas.

En determinadas realizaciones que comprenden un fármaco, un agente gelificante sensible al pH y un agente modificador del pH, la forma de dosificación puede estar en una matriz que contiene los ingredientes al menos

parcialmente dispersos entre sí en forma unitaria o de partículas múltiples. Alternativamente, los ingredientes pueden estar en disposición laminar en forma unitaria o de múltiples partículas.

Por ejemplo, el agente activo y uno o más de los excipientes se pueden mezclar (con o sin granulación) y comprimir en un comprimido. Alternativamente, se puede preparar una granulación que luego se incorpora a una cápsula. En realizaciones adicionales, se puede usar una perla inerte como sustrato para el recubrimiento del agente activo y otros excipientes en capas únicas o múltiples y colocarlos en una cápsula.

Ejemplos

Ejemplos 1a-e

En lo que sigue, los ejemplos 3A, 3B y 3C no son de acuerdo con la presente invención como se reivindica en las reivindicaciones modificadas. Por tanto, estos ejemplos son ejemplos de referencia. Los ejemplos 1A - 1E, 2A - 2D y 3D - 3F son de acuerdo con la invención reivindicada.

En los Ejemplos 1A-1E, se prepararon comprimidos de hidrocloreto de oxicodona de liberación inmediata con propiedades disuasorias al abuso de acuerdo con la Tabla 1.

Tabla 1

Componente y Calidad	Función	Fuerza (reclamo de etiqueta)				
		mg/comprimido (%)				
		Ej. 1A 5 mg	Ej. 1B 10 mg	Ej. 1C 15 mg	Ej. 1D 20 mg	Ej. 1E 30 mg
Oxicodona HCl, USP	API	5 (1,25)	10 (2,5)	15 (3,75)	20(5)	30(7,5)
Laurilsulfato de sodio, NF	Irritante	40(10)	40(10)	40(10)	40(10)	40(10)
Estearato de magnesio, NF	Lubricante	4(1)	4(1)	4(1)	4(1)	4(1)
goma de xantano, NF (Xantural 75)	Agente gelificante	6(1,5)	6(1,5)	6(1,5)	6(1,5)	6(1,5)
Homopolímero de carbómero tipo A, NF (polímero Carbopol® 71G NF)	Agente gelificante	20 (5)	20 (5)	20 (5)	20 (5)	20(5)
Bicarbonato de sodio, USP	Neutralizador de pH	10 (2,5)	10(2,5)	10(2,5)	10(2,5)	10 (2,5)
Crospovidona NF (Polyplasdone® XL-10)	Desintegrante	36 (9)	36 (9)	36 (9)	36 (9)	36 (9)
Celulosa Microcristalina, NF (Avicel® PH102)	Carga	279 (69,75)	274 (68,5)	269 (67,25)	264 (66,0)	254 (63,5)

Procedimiento de Fabricación

(i) Se añadió la mitad de la celulosa microcristalina a un mezclador en V.

(ii) Los ingredientes restantes, excepto el estearato de magnesio, se añadieron al mezclador con la oxicodona HCl pasada a través de un tamiz de 30 mallas para derramar.

(iii) Se dejó que la mezcla se mezclara durante 5 minutos.

(iv) Se añadió el estearato de magnesio y se mezcló durante un minuto más.

(v) La mezcla se descargó y se comprimió en una Prensa de Comprimidos Kilian Rotary usando herramientas de conformado, (0,650 x 0,292 pulgadas) a una dureza objetivo de 7 Kp y un espesor de aproximadamente 4,7 mm.

Ejemplos 2A-D

5 Procedimiento de Ensayo de Capacidad para ser colocado en una Jeringa

Se trituró un solo comprimido de cada uno de los Ejemplos 2A-D expuestos en la Tabla 2 usando un mortero de 4 oz. (0,11 kg) y majando durante 1 minuto. El comprimido triturado se transfirió a un vial de centelleo. Se fijó un temporizador para 5 minutos. Utilizando una jeringa de 5 mL, se añadieron 5 mL de disolvente al vial de centelleo, se puso en marcha el temporizador y se agitó el vial durante 30 segundos. Esta solución se vertió en un plato de pesaje pequeño. Se colocó un pequeño trozo de algodón del tamaño de un guisante en el plato de pesaje con la solución y se intentó la aspiración, utilizando una jeringa de 5 mL con una aguja de calibre 27, hasta que el cronómetro indicó que se detuviera. La solución aspirada se transfirió a un matraz volumétrico de 25 mL, que se diluyó con la fase móvil adecuada utilizada para el análisis de oxycodona HCl.

El ensayo para medir la capacidad para ser colocado en una jeringa se repitió en muestras calentadas de la misma manera, excepto que después de añadir el solvente, se usó un encendedor de butano para calentar el vial hasta que el líquido comenzó a burbujear. Luego se siguió el resto del procedimiento, con el intento de aspirar durante 5 minutos.

Tabla 2

Ingrediente	Ej. 2A	Ej. 2B	Ej. 2C	Ej. 2D
Oxycodona HCl	30 mg	5 mg	5 mg	30 mg
MCC	262 mg	275 mg	275 mg	250 mg
Laurilsulfato de Sodio, NF	40 mg	40 mg	40 mg	40 mg
Crospovidona NF	40 mg	40 mg	40 mg	40 mg
goma de xantano, NF	6 mg	6 mg	6 mg	6 mg
Homopolímero de Carbómero Tipo A, NF	12 mg	20 mg	20 mg	20 mg
Bicarbonato de Sodio, USP (Calidad 1)	6 mg	10 mg	10 mg	10 mg
Estearato de Magnesio, NF	4 mg	4 mg	4 mg	4 mg

En las Tablas 3 y 4, se representan los datos para los comprimidos de los ejemplos de la Tabla 2, que se ensayaron para determinar la capacidad para ser colocado en una jeringa a temperatura ambiente (sin calentar) y se calentaron como se describe en el procedimiento de ensayo de la capacidad de ser colocado en una jeringa. Para simular situaciones del mundo real, se utilizaron varios disolventes. Todas las muestras se ensayaron por duplicado.

Tabla 3: Resultados de la Muestra sin Calentar

Disolvente	Ej. A, B, C o D	Volumen Aspirado (mL)	Oxycodona Recuperada (mg)	% Oxycodona Recuperada
Agua del Grifo	C	0,05	0,0249	0,5
		0,05	0,0845	1,69
	D	0,05	0,2906	0,97
		0	0	0

Disolvente	Ej. A, B, C o D	Volumen (mL)	Aspirado	Oxicodona (mg)	Recuperada	% Recuperada	Oxicodona
Agua Destilada	A	0,2		2,0		6,0	
		0,4		2,0		8,0	
Solución Salina Estéril	B	0,05		0,0262		0,5	
		0,2		0,0951		1,9	
Vinagre	B	0,3		0,3222		6,4	
		0,3		0,2722		5,4	
Etanol al 40%	B	0,2		0,1912		3,8	
		0,3		0,2988		6,0	

Tabla 4: Resultados de la Muestra Calentada

Disolvente	Ej. A, B, C o D	Volumen (mL)	Aspirado	Oxicodona (mg)	Recuperada	% Recuperada	Oxicodona
Agua del Grifo	C	0,05		0,0203		0,4	
		0,05		0,0097		0,2	
	D	0,05		0,282		0,94	
		0,05		0,5237		1,75	
Agua Destilada	A	0,4		2,5		8,0	
		0,5		3,2		11,0	
Solución Salina Estéril	B	0,05		0,0282		0,6	
		0,2		0,1145		2,29	
Vinagre	B	0,3		0,353		7,1	
		0,4		0,4155		8,31	
Etanol al 40%	B	0,3		0,3619		7,2	
		0,3		0,2585		5,2	

5 Los datos anteriores muestran que los agentes gelificantes son efectivos para inhibir la aspiración mediante extracción de pequeño volumen con varios disolventes tanto a temperatura ambiente como después de que la muestra se calienta a temperatura de ebullición.

Ejemplos 3a-f

Ensayo de Capacidad para ser colocado en una jeringa sobre comprimidos de Oxidodona de 5 mg

Las formulaciones de los Ejemplos 3A a 3F siguientes se ensayaron para determinar la disuasión intravenosa.

Tabla 5: Formulaciones para el Ensayo de la Capacidad para ser colocado en una Jeringa

Componente	Ej. 3A	Ej. 3B	Ej. 3C	Ej. 3D	Ej. 3E	Ej. 3F
Oxidodona HCl	5 mg/com. (1,25%)	5 mg/com. (1,25%)	5 mg/com. (1,25%)	5 mg/com. (1,25%)	5 mg/com. (1,25%)	5 mg/com. (1,25%)
Homopolímero de Carbómero Tipo A (Carbopol®)	N/A	7%	7%	7%	7%	5%
goma de xantano	7%	N/A	N/A	7%	3,5%	1,5%
Bicarbonato de Sodio	N/A	N/A	3,5%	3,5%	3,5%	2,5%
Laurilsulfato de Sodio,	7,5%	7,5%	7,5%	7,5%	7,5%	7,5%
Crospovidona	9%	9%	9%	9%	9%	9%
Estearato de Mg	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%
Celulosa Microcristalina (Avicel® PH102)	74,75	74,75	71,25	64,25	67,75	72,75

- 5 La capacidad para ser colocado en una jeringa se realizó en comprimidos triturados con y sin tratamiento térmico. Cada formulación de comprimido se sometió a la misma duración y temperatura del horno (monitoreado mediante un termopar calibrado) simultáneamente. La aspiración se realizó utilizando una jeringa de 5 mL con una aguja de calibre 27, con un filtro (filtro de cigarrillo cortado en discos), colocado en la punta de la aguja. Se utilizaron cinco mililitros de agua del grifo para diluir cada muestra de comprimido triturado. Las muestras aspiradas se analizaron mediante HPLC para determinar el contenido de oxidodona HCl. La Tabla 6 muestra los resultados en volumen aspirado y el% de reclamo de etiqueta; la Figura 1 muestra estos datos en forma gráfica.
- 10

Tabla 6: Resultados Aspirados en volumen (ml) y% de Oxidodona

	Tratamiento															
ID del Lote	Temperatura Ambiente (sin calor)		100°C/45 min		125°C/30 min		150°C/21 min		200°C/6,5 min		225°C/4min		250°C/2,67 min		275°C/1,75 min	
	mL	%	mL	%	mL	%	mL	%	mL	%	mL	%	mL	%	mL	%
3A	1,0	16	0,4	7	1,0	21	3,4	67	3,7	62	3,9	58	3,7	56	3,5	66
3B	1,1	21	1	20	1,2	29	3,6	51	4,1	40	4,4	38	4,0	37	4,0	47
3C	0,5	9	0,6	10	0,5	9	1,2	26	3,5	34	3,4	33	3,3	33	1,9	35
3D	0,3	4	0,1	2	0,1	4	0,7	18	3,3	33	2,8	31	3,2	34	1,7	34
3E	0,2	4	0,2	4	0,2	5	1,0	21	3,5	32	3,4	31	2,9	32	2,8	38
3F	0,5	7	0,4	9	0,6	11	2,2	41	3,8	38	3,5	39	3,5	38	3,1	46

- 5 La duración del calentamiento se determinó observando el cambio de color en los comprimidos como el color pardo o la aparición de manchas. El calentamiento por debajo de 150°C no tuvo ningún efecto sobre el color, incluso después de 45 minutos. Cuando se calentaba a 150°C durante aproximadamente 20 minutos, más del 50% de la oxycodona se recuperaba en comprimidos que contenían goma de xantano o Carbopol® solo (Ejemplos 3A y 3B), pero la combinación reduce la oxycodona recuperada hasta un 18% (Ejemplo 3D). El beneficio de esta combinación gelificante es más evidente a temperaturas inferiores a 200°C. Calentar por encima de 200°C produce carbonización.

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación oral sólida que comprende un agente gelificante termolábil, en donde el agente gelificante termolábil es goma xantano; un estabilizante térmico, en el que el estabilizante térmico es un homopolímero de carbómero; un agente modificador del pH, en donde el agente modificador del pH es bicarbonato de sodio; y un fármaco susceptible de abuso; proporcionando la forma de dosificación la liberación inmediata del fármaco, en donde la forma de dosificación libera al menos aproximadamente 85% del fármaco en 45 minutos, medido por disolución in vitro en un Aparato 2 USP (paleta) a 50 rpm en 500 ml de SGF a 37°C.
2. La forma de dosificación oral sólida de la reivindicación 1 que además comprende un desintegrante.
3. La forma de dosificación oral sólida de la reivindicación 2, en la que el desintegrante se selecciona del grupo que consiste en polivinilpirrolidona, almidón glicolato sódico, croscarmelosa sódica y una mezcla de los mismos.
4. La forma de dosificación oral sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que comprende goma de xantano en una cantidad de aproximadamente 0,25% a aproximadamente 90% (p/p) de la forma de dosificación.
5. La forma de dosificación oral sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende homopolímero de carbómero en una cantidad de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 50% (p/p) de la forma de dosificación.
6. La forma de dosificación oral sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que la relación de goma de xantano a homopolímero de carbómero es de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 10: 1 (p/p).
7. La forma de dosificación oral sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que comprende bicarbonato de sodio en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 25% (p/p) de la forma de dosificación.
8. La forma de dosificación oral sólida de cualquiera de las reivindicaciones 2-7, que comprende el desintegrante en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 25% (p/p) de la forma de dosificación.
9. La forma de dosificación oral sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que la relación del fármaco a la goma de xantano es de aproximadamente 1:40 a aproximadamente 40: 1 (p/p).
10. La forma de dosificación oral sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, que además comprende un agente aversivo.
11. La forma de dosificación oral sólida de la reivindicación 10, en donde el agente aversivo se selecciona del grupo que consiste en eméticos, antagonistas, agentes amargantes, irritantes y mezclas de estos.
12. La forma de dosificación oral sólida de la reivindicación 11, en la que el agente aversivo es un irritante seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos, capsaicina o un análogo de capsaicina.
13. La forma de dosificación oral sólida de la reivindicación 12, en donde el tensioactivo se puede seleccionar del grupo que consiste en poloxámero, un monoéster de sorbitán, un monooleato de glicerilo, lauril sulfato de sodio y mezclas de estos.
14. La forma de dosificación oral sólida de la reivindicación 13, que comprende el tensioactivo en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 25% (p/p) de la forma de dosificación.
15. La forma de dosificación oral sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde el fármaco es un agonista opioide seleccionado del grupo que consiste en codeína, morfina, oxicodona, oximorfona, hidrocodona, hidromorfona, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos, preferiblemente oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
16. La forma de dosificación oral sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde la viscosidad de la forma de dosificación mezclada con de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 mL de agua destilada previene que el fármaco sea absorbido sistémicamente o reduce la capacidad del fármaco de ser sistémicamente absorbido, cuando se administra por vía parenteral o nasal.

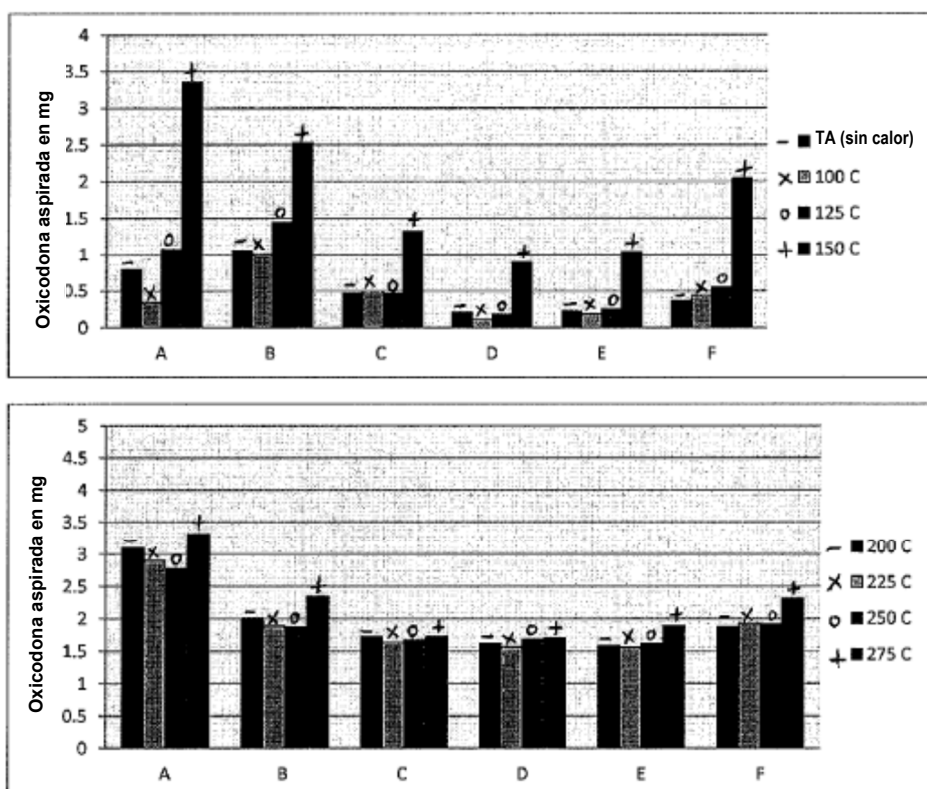


FIGURA 1