

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 974 658**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.03.2020** **PCT/EP2020/025140**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.10.2020** **WO20192970**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.03.2020** **E 20721146 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.12.2023** **EP 3946276**

54 Título: **Composición de liberación sostenida que comprende tapentadol y su método de preparación**

30 Prioridad:

26.03.2019 GR 20190100148

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.07.2024

73 Titular/es:

PHARMATHEN S.A. (100.0%)
6, Dervenakion Str.
15351 Pallini Attikis, GR

72 Inventor/es:

KARAVAS, EVANGELOS;
KOUTRIS, EFTHYMIOS;
SAMARA, VASILIKI;
KOUTRI, IOANNA;
KALASKANI, ANASTASIA;
KAKOURIS, ANDREAS y
SHAH, RUMIT RAJIVBHAI

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 974 658 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

Composición de liberación sostenida que comprende tapentadol y su método de preparación

Campo técnico de la invención

- 5 La presente invención se refiere a una composición de liberación sostenida y a prueba de abuso que comprende Tapentadol o una sal farmacéuticamente aceptable de este para administración oral para el tratamiento del dolor crónico intenso en adultos. Además, la presente invención describe un método de preparación de dicha composición farmacéutica que es rentable y también aumentará el cumplimiento por parte del paciente.

Antecedentes de la invención

- 10 El tapentadol es bien conocido como analgésico opioide de acción central de la clase de los bencenoides. Tiene un modo de acción dual como agonista del receptor opioide μ y como inhibidor de la recaptación de norepinefrina. En comparación con la morfina, muestra una afinidad 18 veces menor por el receptor opioide μ recombinante, lo que sugiere que otras vías pueden contribuir a su eficacia analgésica. El tapentadol se describió por primera vez en el documento EP 0693475.

- 15 En general, la cinética de liberación de los ingredientes farmacológicamente activos es un factor importante. Es bien sabido que dependiendo de cómo se formule un ingrediente farmacológicamente activo en una forma de dosificación, se puede modificar su patrón de liberación. La liberación controlada, también conocida como liberación retardada, liberación prolongada, liberación sostenida, liberación extendida y similares, se puede basar en varios conceptos como recubrir la dosificación farmacéutica con una membrana de liberación controlada, incrustar el ingrediente farmacológicamente activo en una matriz, unir el ingrediente farmacológicamente activo a una resina de intercambio iónico, formar un complejo del ingrediente farmacológicamente activo, y similares.

- 20 En comparación con las formulaciones que proporcionan liberación inmediata, las formulaciones que proporcionan liberación prolongada tras la administración oral tienen la ventaja de que se necesitan administrar con menos frecuencia, normalmente una o dos veces al día. Esto puede reducir el pico de concentración plasmática del ingrediente farmacológicamente activo y cualquier fluctuación que pueda ocurrir con las composiciones de liberación inmediata, lo que a su vez puede mejorar la tolerabilidad y aumentar el cumplimiento del paciente.

- 25 Muchos ingredientes farmacéuticos activos, además de tener una excelente actividad terapéutica en su prescripción terapéutica adecuada, también tienen un potencial de abuso, es decir, pueden ser usados de manera inapropiada por un usuario para lograr efectos diferentes a los esperados. Los opiáceos, por ejemplo, que son muy activos en el tratamiento del dolor intenso o muy intenso, suelen ser usados por los drogadictos para inducir un estado de narcosis o euforia.

- 30 Sin embargo, con el fin de abusar del ingrediente activo, el usuario pulveriza las composiciones farmacéuticas correspondientes, por ejemplo, mediante trituration, y extrae el ingrediente activo del polvo así obtenido con la ayuda de un líquido, generalmente agua, preferiblemente en la cantidad mínima requerida para usar en una jeringa hipodérmica. La solución resultante, posiblemente después de filtración a través de guata de celulosa o algodón, se administra por vía parenteral, en particular por vía intravenosa.

- 35 Para prevenir el abuso de fármacos que contienen sustancias con potencial de abuso, algunas autoridades como la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos), emitieron directivas con el objetivo de ayudar a las empresas a desarrollar medicamentos que tengan características que ejerzan una acción disuasoria como desalentar el abuso y el mal uso.

- 40 Las técnicas conocidas en la técnica para desalentar el abuso se pueden agrupar en cinco categorías dependiendo del enfoque usado. Un primer enfoque es añadir un agente gelificante o espesante a la composición farmacéutica, lo que hace imposible intentar abusar de la formulación mediante solubilización en agua. Alternativamente, se usa un material con alta resistencia mecánica que hace imposible intentar abusar de la formulación moliéndola e inhalándola. Una tercera forma es introducir un agente capaz de antagonizar y anular el efecto del ingrediente activo comprendido en la formulación si se administra de formas diferentes a las esperadas. Además, también se realiza una especie de protección física del ingrediente activo a través de una capa de recubrimiento de sustancias hidrófobas que imposibilita la solubilización. Una última técnica implica la adición de contaminantes, por ejemplo, irritantes, que hacen que la administración de la formulación por inhalación y/o inyección sea desagradable.

- 45 El documento WO2013/030177 se refiere a un comprimido a prueba de abuso que incluye una capa activa que comprende oxicodona y acetaminofeno y una capa gelificante que comprende hidroxipropilmetilcelulosa.

- 50 El documento WO95/20947 se refiere a un comprimido a prueba de abuso que comprende dos o más capas, donde están contenidas en capas separadas una o más sustancias con potencial de abuso y una o más sustancias gelificantes. Las sustancias gelificantes incluían celulosa modificada, alginato de sodio, ácido algínico, ácido poliacrílico, tragacanto, goma xantana, goma guar y harina de algarroba.

El documento WO2008/150526 se refiere a un sistema de administración que consiste en una suspensión sólida de lípidos que comprende, además de una sustancia activa, al menos un agente gelificante y un lípido en una proporción en peso de menos de 1:1,4.

- 5 El documento WO2014/123899 describe una forma de dosificación sólida, en particular un comprimido, que contiene un agente gelificante termolábil, en particular goma xantana, un estabilizador térmico, en particular carbómero (homopolímeros entrecruzados de ácido acrílico) y una sustancia con potencial de abuso.

El documento WO 2007/093642 reivindica una forma de liberación modificada destinada a minimizar los riesgos de liberación de la dosis asociados con el consumo concomitante de alcohol y determinadas formas farmacéuticas o dietéticas.

- 10 Sin embargo, todavía existe la necesidad de desarrollar formulaciones orales alternativas que sean a prueba de abuso y que proporcionen acción medicinal y al mismo tiempo tengan los beneficios de las formulaciones de liberación controlada o modificada.

Compendio de la invención

- 15 Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar una formulación farmacéutica que comprenda Tapentadol o una sal farmacéuticamente aceptable de este como se establece en las reivindicaciones adjuntas, que tenga buenas propiedades fisicoquímicas. La composición de la presente invención es una composición de liberación sostenida con un perfil de liberación de fármaco de más del 80 % después de 12 horas de administración.

- 20 Otro objetivo de la presente invención es la preparación de una composición farmacéutica que comprende Tapentadol o una sal farmacéuticamente aceptable de este junto con un agente o una combinación de agentes para la liberación sostenida del ingrediente activo.

- 25 Además, un objetivo de la presente invención es tener una composición que sea a prueba de abuso y que muestre una combinación de cualidades a prueba de abuso como dureza del comprimido y viscosidad aumentada. El comprimido descrito en la presente invención tiene una dureza superior a 500 N y una viscosidad aumentada cuando se diluye en agua. Por lo tanto, la forma de dosificación de la presente invención es adecuada para prevenir el abuso parenteral, nasal y oral del ingrediente activo.

- 30 Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar una formulación farmacéutica a prueba de abuso y liberación sostenida que comprende Tapentadol o una sal farmacéuticamente aceptable de este que tiene un proceso de fabricación sostenible. El proceso de fabricación de la presente invención comprende la extrusión de fusión en caliente del ingrediente activo junto con polímero(s) hidrófilo(s) e hidrófobo(s) y, opcionalmente, la adición de agentes potenciadores de la viscosidad.

Descripción detallada de la invención

- 35 Como se usa en la presente memoria, "liberación sostenida" significa que la liberación del ingrediente activo es sustancialmente más lenta que la liberación inmediata. Ejemplos de dicha liberación sostenida incluyen liberación controlada, liberación lenta, liberación prolongada, liberación retardada, liberación pulsátil, liberación extendida, liberación programada, etc., términos que son generalmente conocidos en la técnica y en la medida en que signifiquen una liberación distinta de una liberación inmediata. La liberación controlada se puede lograr mediante diversas tecnologías, como reservorio, matriz, osmótica, gastro-retención, bio-adhesión, complejación, conjugación, etc.

- 40 Para los fines de la presente invención, el Tapentadol incluye diversas formas de Tapentadol como sal(es), hidrato(s), solvato(s), polimorfo(s), isómero(s), estereoisómero(s), enantiómero(s), racemato(s), éster(es), profármaco(s), derivado(s), análogo(s), metabolito(s) y complejo(s) de este farmacéuticamente aceptables. Más específicamente para la presente invención, el ingrediente activo preferido es Tapentadol y puede estar presente del 1 al 90% p/p de la composición total.

- 45 El término "sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal que es aceptable para la administración a un paciente, como un mamífero (p. ej., sales que tienen una seguridad aceptable para los mamíferos para un régimen de dosificación determinado). Tales sales se pueden derivar de bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables y de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables.

- 50 La composición incluye, sin limitación, comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, pélets, gránulos, dispersiones líquidas, perlas, etc. Los polvos, pélets y gránulos se pueden recubrir con un polímero adecuado o un material de recubrimiento convencional para lograr, por ejemplo, mayor estabilidad en el tracto gastrointestinal, o para lograr la velocidad de liberación deseada. Los comprimidos pueden ser mini-comprimidos, comprimidos multicapa, comprimidos recubiertos o no recubiertos, comprimidos en comprimido, etc., los que se conocen en la técnica. También puede incluir kits. Estas composiciones se pueden administrarse por vía oral.

El término "núcleo" como se usa en la presente memoria puede ser una parte de la composición rodeada por al menos una parte del recubrimiento o capa. El núcleo puede ser homogéneo o tener una estructura interna que comprende polvo, partículas, gránulos, pélets, comprimidos, mini-comprimidos, cápsulas, píldoras o una mezcla de estos, que comprende ingrediente(s) activo(s) o transportadores/sustratos o una mezcla de estos. El núcleo se puede preparar mediante la adición de excipientes, aglutinante, desintegrante, lubricante, etc., como entenderá un experto en la técnica.

Como se usa en la presente memoria, "%" se refiere al porcentaje en peso de una sustancia en relación con la composición general, a menos que se indique lo contrario.

El término "que comprende", que es sinónimo de "que incluye", "que contiene" o "caracterizado por" aquí se define como inclusivo o abierto, y no excluye elementos o etapas del método adicionales no mencionados, a menos que el contexto claramente requiera lo contrario.

La composición farmacéutica de liberación sostenida una vez al día comprende Tapentadol y uno o más excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s) que incluyen agentes de control de la liberación y pueden contener opcionalmente aglutinantes, diluyentes, lubricantes, deslizantes y plastificantes, etc. La cantidad de excipiente empleada dependerá de la cantidad del ingrediente activo a usar.

Por lo tanto, el objetivo principal de la presente invención es la preparación de una composición farmacéutica de liberación sostenida que comprenda Tapentadol o una sal farmacéuticamente aceptable que también sea a prueba de abuso.

Los agentes de liberación sostenida se definen como agentes hidrófilos o hidrófobos, que pueden ser poliméricos o no poliméricos y que son capaces de controlar la velocidad o la liberación del agente activo.

Los polímeros hidrófobos para la liberación controlada sostenida de ingredientes activos son los agentes de control de la liberación que retrasan la liberación de los ingredientes activos de la composición. Los ejemplos no limitantes de este tipo de polímeros incluyen derivados celulósicos que incluyen etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, metilcelulosa, así como compuestos no celulósicos como maltodextrina, polivinilos, alcohol polivinílico y copolímeros de ésteres de ácido acrílico y metacrílico (Eudragit® RS o RL).

Los excipientes de acetato de etileno y vinilo (EVA) también son excipientes hidrófobos que se usan para la liberación controlada de fármacos e implantes médicos y se pueden usar solos o en combinación con otros excipientes y/o aditivos para lograr el perfil de velocidad de liberación deseado.

El Kollidon SR es un agente retardante de matriz a base de acetato de polivinilo/povidona. Es particularmente adecuado para la fabricación de comprimidos matriciales de liberación sostenida. El acetato de polivinilo es un material plástico que produce una matriz coherente incluso bajo fuerzas de compresión bajas. La mezcla de acetato de polivinilo y povidona (K 30) usada de acuerdo con la presente invención está en una proporción de 8:2. Es un excipiente hidrófobo particularmente preferido porque además de la capacidad de formar matrices de liberación sostenida, proporciona una mayor resistencia a la rotura de las formas farmacéuticas. En la presente invención se usa en una cantidad del 15 al 30% p/p.

Los polímeros hidrófilos usados como agentes controladores de la liberación son aquellos que se hinchan al entrar en contacto con el agua. Aquellos se pueden seleccionar entre, pero no se limitan a, polímeros solubles en agua (hidrófilos) como óxido de polietileno y derivados de polímeros celulósicos que incluyen hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, metil celulosa, así como no celulósicos como maltodextrina, polivinilos, alcohol polivinílico, ácidos poliacrílicos, alginatos, gelatina, gomas naturales, incluyendo guar, versiones ligeramente entrecruzadas de estos polímeros, almidones, copolímeros de injerto de almidón y similares. Los polímeros generalmente tienen pesos moleculares promedio en número superiores a 50.000 gramos por mol, como entre 50.000 y 10.000.000 gramos por mol. Se prefieren los polímeros que tienen pesos moleculares entre 300.000 y 8.000.000 gramos por mol, y se prefieren especialmente aquellos que tienen pesos moleculares entre aproximadamente 2.000.000 y 8.000.000 gramos por mol. El más especialmente preferido es el óxido de polietileno que tiene un peso molecular promedio en número entre aproximadamente 5.000.000 y 8.000.000 gramos por mol, p. ej. Polyox 303 y Polyox 308. También se prefieren especialmente metilcelulosa tipo/calidad A15C, A4M, A18 M e hidroxipropilmetilcelulosa tipo/calidad K4M, K15M, K100M, E4M y F4M (Compañía Dow Chemical); hidroxietilcelulosa como Natrosol HEC; hidroxipropilcelulosa como Klucel (Calidades H, M, G, J, L, E- Compañía Aqualon); guar como Supercol® Guar U (Compañía Aqualon); pectina como GENU Pectin (Compañía Aqualon); carragenano como GENU Carrageenan (Compañía Aqualon); poli(metil vinil éter/anhidrido maleico) como Copolímero AN Gantrez® (AN-119, -139, -149, -169, -179, GAF Corporation); alcohol polivinílico como Elvanol® 71-30, Elvanol® 85-80, Elvanol® 55-65, Elvanol® 50-42 y Elvanol® HV (DuPont); carboximetilcelulosa de sodio como goma de celulosa calidad 7H4 Aqualon; ácidos poliacrílicos como resina Carbopol calidades 934P, 940, 941, 971P, 974P, 980, 981, 1382, 2984, 5984, ETD 2001, ETD 2050, ácidos poliacrílicos de calcio como resina Noveon® calidades AA-1, CA-1 y CA-2, y ácido poliacrílico de sodio (BF Goodrich, Cleveland, Ohio). Más preferida es la hidroxipropilmetilcelulosa y combinaciones de esta.

La composición farmacéutica de liberación controlada de la presente invención también puede contener un agente tensioactivo o agentes solubilizantes. Los agentes solubilizantes ayudan a solubilizar el ingrediente activo ya sea en la composición o in situ en el sitio de absorción o acción. Los agentes solubilizantes incluyen, pero no se limitan a, tensioactivos, ciclodextrina y sus derivados, sustancias lipófilas o cualquier combinación de estos. Los ejemplos no limitantes de tensioactivos incluyen agentes tensioactivos no iónicos, no iónicos semi-polares, aniónicos, catiónicos, anfóteros o zwitteriónicos solubles o dispersables en agua o cualquier combinación de estos.

Los agentes tensioactivos preferidos incluyen, pero no se limitan a, copolímeros compuestos de una cadena hidrófoba central de polioxipropileno (poli (óxido de propileno)) y polioxietileno (poli (óxido de etileno)) que se conoce bien como poloxámero. Sin embargo, también se pueden emplear otros agentes como dioctilsulfosuccinato de sodio (DSS), trietanolamina, laurilsulfato de sodio (SLS), polioxietilén sorbitán y derivados de poloxalcol, sales de amonio cuaternario u otros agentes tensioactivos farmacéuticamente aceptables conocidos por el experto en la técnica. Otros agentes solubilizantes incluyen, pero no necesariamente se limitan a, vitamina E y sus derivados; ésteres de alcoholes monohídricos como citratos de triálquilo, lactonas y ésteres de ácidos grasos de alcoholes inferiores; disolventes que contienen nitrógeno; fosfolípidos; acetatos de glicerol como acetina, diacetina y triacetina; ésteres de ácidos grasos de glicerol como mono-, di- y triglicéridos y mono- y diglicéridos acetilados; ésteres de propilenglicol; ésteres de etilenglicol y combinaciones de estos.

Un excipiente particularmente preferido en la presente invención es Kollidon® VA 64. Es un copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo y generalmente se usa como aglutinante seco para fabricación de comprimidos por compresión directa, como agente de granulación, como retardante y como agente formador de película, así como en aplicaciones de enmascaramiento del sabor. Sin embargo, es ideal como solubilizante en procesos de extrusión de fusión en caliente.

En el proceso de fabricación de extrusión de fusión en caliente es ideal la utilización de muchos excipientes poliméricos con el fin de lograr la dureza requerida para prueba de abuso. Esta tecnología ofrece varias ventajas sobre los procesos de fabricación farmacéutica convencionales, como un tiempo más corto y eficaz para lograr el producto final, ventajas ambientales debido a la eliminación del uso de disolventes y una mayor eficacia en la administración del fármaco al paciente. Otras ventajas incluyen una mayor biodisponibilidad, dosis más bajas y costos de producción reducidos. Las ventajas adicionales incluyen solubilidad mejorada, dispersión mejorada, estabilidad mejorada, tasas de liberación controladas, flexibilidad de aumento de volumen y escalado, forma de dosis y flexibilidad estética.

Por lo tanto, la presente invención también proporciona un proceso para la producción de formas de dosificación a prueba de abuso, proceso que comprende:

A) Todos los componentes se mezclan juntos o por separado en diferentes combinaciones y la mezcla resultante o las mezclas resultantes se calienta(n) en la extrusora al menos hasta el punto de reblandecimiento del Kollidon SR y se extruyen a través del orificio de salida de la extrusora mediante la aplicación de fuerza,

B) el extruido todavía plástico se hace hebra y se le da la forma de dosificación o el extruido hecho hebra enfriado y opcionalmente recalentado se le da la forma de dosificación.

El procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo preferentemente con extrusoras convencionales, de modo particularmente preferible con extrusoras de tornillo, que pueden estar equipadas con uno o dos tornillos. Después de calentar al menos hasta el punto de reblandecimiento del Kollidon SR, la mezcla fundida se transporta con la ayuda de los tornillos y se extruye a través de la matriz como una hebra o hebras extruidas. La geometría de la matriz se puede seleccionar libremente. La matriz puede presentar una sección transversal redonda u oblonga.

Las cámaras extrusoras se pueden calentar o enfriar para alcanzar la temperatura de reblandecimiento mínima requerida y evitar un aumento repentino de temperatura por el que se pueda dañar la sustancia activa con potencial de abuso. Preferiblemente, la temperatura de la mezcla a extruir se ajusta por debajo de 180 °C, preferiblemente por debajo de 150 °C. Después de la extrusión y el enfriamiento opcional de la hebra extruida o las hebras extruidas, se realiza un proceso de trituración cortando los extruidos por medio de cuchillos giratorios o rotatorios, cortadores por chorro de agua, alambres, cuchillas o con ayuda de cortadores láser o cualquier otro medio. Además, después de un proceso de trituración para impartir forma final a la forma de dosificación, se pueden aplicar metodologías convencionales o no convencionales, como el recubrimiento. El polietilenglicol es un excipiente particularmente útil en el proceso de fabricación de la presente invención ya que funciona como plastificante y facilita el proceso de extrusión de fusión en caliente.

Las formas farmacéuticas obtenidas mediante el proceso de producción de acuerdo con la invención se caracterizan porque no se pueden pulverizar debido a su dureza, por ejemplo, mediante trituración en un mortero. Esto prácticamente excluye el abuso oral o parenteral, en particular intravenoso o nasal. Sin embargo, con el fin de evitar cualquier posible abuso de las formas farmacéuticas obtenidas mediante el proceso de producción de acuerdo con la invención en caso de trituración y/o pulverización que ocurra posiblemente debido a una fuerza extraordinaria, estas formas farmacéuticas pueden contener sustancias auxiliares adicionales en una realización preferida.

Una opción para prevenir el abuso de la forma de dosificación obtenida mediante el proceso de acuerdo con la invención consiste en añadir a la forma farmacéutica al menos un agente que aumente la viscosidad como un componente adicional para prevenir el abuso, el cual, con la ayuda de una cantidad mínima necesaria de un líquido acuoso, forma un gel con el extracto obtenido a partir de la forma de dosificación, gel que es prácticamente imposible de administrar de forma segura y preferiblemente permanece visualmente distinguible cuando se introduce en una cantidad adicional de un líquido acuoso.

Para los fines de la presente invención, visualmente distinguible significa que el gel que contiene el ingrediente activo formado con la ayuda de una cantidad mínima necesaria de líquido acuoso, cuando se introduce, preferiblemente con la ayuda de una aguja hipodérmica, en una cantidad adicional de líquido acuoso a 37 °C, permanece sustancialmente insoluble y cohesivo y no se puede dispersar fácilmente de tal manera que se pueda administrar con seguridad por vía parenteral, en particular por vía intravenosa. Preferiblemente, el material permanece visualmente distinguible durante al menos un minuto, preferiblemente durante al menos 10 minutos.

La mayor viscosidad del extracto hace que sea más difícil o incluso imposible pasarlo a través de una aguja o inyectarlo. Si el gel permanece visualmente distinguible, esto significa que el gel obtenido al introducirlo en otra cantidad de líquido acuoso, por ejemplo, mediante inyección en la sangre, permanece inicialmente en forma de un hilo en gran medida cohesivo, que, aunque se puede romper mecánicamente en fragmentos más pequeños, no se puede dispersar ni disolver de tal manera que se pueda administrar con seguridad por vía parenteral, en particular por vía intravenosa. Por lo tanto, la administración intravenosa de un gel de este tipo probablemente provocaría graves daños en la salud del abusador.

Se usan uno o varios agentes que aumentan la viscosidad, que se seleccionan del grupo que comprende celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, ácido poliacrílico, harina de algarroba, pectinas, preferiblemente de cítricos o manzanas, almidón de maíz ceroso, alginato de sodio, harina de guar, Polygum, iota-carragenano, goma karaya, goma gellan, galactomanano, harina de piedra de tara, alginato de propilenglicol, hialuronato de sodio, tragacanto, goma de tara, goma welan de polisacárido fermentado, xantanos como goma xantana. Se prefieren especialmente los xantanos. En general, es suficiente una cantidad del 0,1 al 5 % en peso del agente(s) que aumenta(n) la viscosidad para cumplir las condiciones mencionadas anteriormente.

Los agentes que aumentan la viscosidad están presentes en la forma farmacéutica obtenida mediante el proceso de producción de acuerdo con la invención en cantidades del 0,1 al 25 % en peso, preferiblemente del 5 al 15 % en peso, de manera particularmente preferida del 1 al 10 % en peso del peso total de la composición. El agente de viscosidad preferido para la presente invención es la hidroxietilcelulosa y sorprendentemente su doble acción como agente potenciador de la viscosidad y como agente gelificante y espesante aumenta en gran medida el perfil de disolución de la formulación final hasta el intervalo deseado.

La composición de la presente invención también puede contener al menos un aglutinante. El aglutinante usado para este fin es al menos un polímero seleccionado del grupo que comprende óxido de polimetileno, óxido de polietileno, óxido de polipropileno, polietileno, polipropileno, cloruro de polivinilo, policarbonato, poliestireno, poliacrilato, poli(hidroxi ácidos grasos), como por ejemplo poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxisvalerato) (Biopol(R)), poli(ácido hidroxivalérico), policaprolactona, alcohol polivinílico, poliésteramidas, succinato de polietileno, polilactonas, poliglicolidas, poliuretanos, poliamidas, polilactidas, polilactida/glicolida, polilactonas, poliglicólidos, poliortoésteres, polianhídridos, polímeros en bloque de polietilenglicol y tereftalato de polibuteno (Polyactive®), polianhídridos (Polifeprosan), sus copolímeros y mezclas de al menos dos de los polímeros mencionados.

Con el fin de conseguir la resistencia a la rotura necesaria con el proceso de producción de acuerdo con la invención, es posible además usar adicionalmente al menos una cera natural o sintética con una resistencia a la rotura, medida según el método descrito en la presente solicitud, de al menos 500 N. Se prefieren ceras con un punto de reblandecimiento de al menos 60 °C. Se prefieren especialmente la cera de carnauba y la cera de abejas. Se prefiere muy especialmente la cera de carnauba. La cera de carnauba es una cera natural que se obtiene de las hojas de la palma de carnauba y tiene un punto de reblandecimiento de 80 °C. Cuando se usa adicionalmente el componente de cera, se usa junto con al menos un polímero en cantidades tales que la forma farmacéutica tenga una resistencia a la rotura de al menos 500 N.

Los rellenos o diluyentes incluyen, pero no se limitan a, dextratos, dextrina, dextrosa, fructosa, lactitol, manitol, sacarosa, almidón, lactosa, xilitol, sorbitol, talco, celulosa microcristalina, carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico o tribásico, sulfato de calcio o mezclas de estos. La cantidad de relleno o diluyente preferida puede variar dentro del intervalo de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 60% en peso de la composición total.

Los lubricantes se pueden seleccionar de, pero no se limitan a, los convencionalmente conocidos en la técnica como estearato de magnesio, aluminio o calcio o zinc, polietilenglicol, behenato de glicerilo, aceite mineral, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico, aceite vegetal hidrogenado y talco o mezclas de estos. La cantidad de lubricante preferida puede variar dentro del intervalo de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 2,0% en peso de la composición total y lo más preferiblemente es del 1,0% en peso de la composición total.

Los deslizantes incluyen, pero no se limitan a, dióxido de silicio, sílice pirógena, trisilicato de magnesio, celulosa en polvo, almidón, talco y fosfato de calcio tribásico, silicato de calcio, silicato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, hidrogel de silicio o mezclas de estos. La cantidad de deslizante preferida puede variar dentro del intervalo de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 10% en peso de la composición total y lo más preferiblemente es del 2% en peso de la composición total.

La composición farmacéutica de liberación controlada una vez al día puede tener opcionalmente uno o más recubrimientos no funcionales como un recubrimiento de película o un recubrimiento de azúcar, que tiene un impacto nulo o insignificante en la liberación del ingrediente activo de la composición. La composición farmacéutica de liberación controlada puede tener además uno o más recubrimientos funcionales como recubrimiento bio-adhesivo, recubrimientos de difusión, recubrimiento no permeable y recubrimiento semi-permeable, que modifican la liberación de ingredientes activos de la composición.

Ejemplos

Ejemplo 1

Los inventores realizaron formulaciones de ensayo iniciales como se muestra en la Tabla 1 a continuación. El proceso de fabricación comprende pesar los excipientes y el ingrediente activo y mezclar en seco hasta lograr una mezcla homogénea de premezcla. Someter la premezcla a extrusión de fusión en caliente a una temperatura inferior a 180 °C, en combinación con una matriz de extruido de 8 mm. El extruido se corta primero en varillas y luego en comprimidos de forma oblonga.

Tabla 1: Análisis cuantitativo y cualitativo de los ensayos de Formulación 1-10

Formulación	1	2	3	4	5
Ingredientes	mg				
Clorhidrato de tapentadol	291,20	291,20	291,20	291,20	291,20
Kollidon SR	58,35	58,35	116,71	58,35	58,35
Kollidon VA64	58,35	58,35	116,71	224,75	242,08
EVA	242,08	224,75	116,71	58,35	58,35
HPMC K100M	21,67	30,33	26,00	30,33	21,67
PEG 6000	21,67	30,33	26,00	30,33	21,67
Peso total	693,32	693,32	693,33	693,32	693,32
Dureza	150 N	160 N	262 N	206 N	246 N
Formulación	6	7	8	9	10
Ingredientes	mg				
Clorhidrato de tapentadol	291,20	291,20	291,20	291,20	291,20
Kollidon SR	-	-	224,75	242,08	332,80
Kollidon VA64	332,80	367,47	58,35	58,35	-
EVA	-	-	58,35	58,35	-
HPMC K100M	34,67	17,33	30,33	21,67	34,67
PEG 6000	34,67	17,33	30,33	21,67	34,67
Peso total	693,33	693,33	693,32	693,32	693,33
Dureza	130 N	181 N	622 N	644 N	635 N

Los resultados muestran que sólo los ensayos de Formulación 8-10 mostraron una resistencia a la rotura por encima del objetivo de 500 N; sin embargo, el perfil de disolución para esas formulaciones no estaba en el intervalo deseado.

Ejemplo 2

Con el fin de conseguir la resistencia a la rotura necesaria de al menos 500 N, se desarrollaron nuevos ensayos de formulación y se evaluaron diferentes combinaciones de EVA, Kollidon SR y HPMC. El proceso de fabricación siguió siendo el mismo que en el ejemplo 1. Las Formulaciones probadas se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: Análisis cuantitativo y cualitativo de los ensayos de Formulación 11-16

Formulaciones	11	12	13	14	15	16
Ingredientes	mg					
Clorhidrato de tapentadol	291,18	291,18	291,18	291,18	291,18	291,18
Kollidon SR	152,25	152,25	49,03	131,17	168,59	100,00
Kollidon VA64	-	-	29,91	48,88	39,78	140,00
HPMC K100M	49,59	49,59	34,66	33,62	34,32	50,00
PEG 6000	29,00	29,00	34,66	33,62	34,32	30,00
EVA 3325A	202,99	-	-	-	-	-
EVA 4030AC	-	202,99	253,83	154,81	125,09	84,00
Peso total	725,01	725,01	693,28	693,28	693,28	695,18
Dureza	160N	170N	125N	295N	250N	390N

Sin embargo, los resultados muestran que todavía no se alcanzó la dureza de al menos 500 N.

Ejemplo 3

- 5 Posteriormente, se usaron diferentes cantidades de Kollidon SR y Kollidon VA64 para optimizar la dureza de los comprimidos. Además, se añadieron agentes que aumentan la viscosidad para impartir protección adicional a prueba de abuso.

- 10 Se estudiaron diferentes combinaciones de polímeros hidrófilos e hidrófobos con agentes que aumentan la viscosidad. Se usó Kollidon SR como polímero hidrófobo en combinación con uno o más polímeros hidrófilos que también se pueden clasificar como agentes que aumentan la viscosidad. Los ensayos de formulación 17-22 se prepararon con el mismo proceso de fabricación que en el ejemplo 1 y se muestran a continuación en la Tabla 3.

Tabla 3: Análisis cuantitativo y cualitativo de los ensayos de Formulación 17-22

Formulaciones	17	18	19	20	21	22
Ingredientes	mg					
Tapentadol	291,18	291,18	291,18	291,18	291,18	291,18
Kollidon SR	180,00	180,00	180,00	150,00	110,00	130,00
Kollidon VA64	30,00	30,00	80,00	110,00	150,00	130,00
HPMC K100M	80,00	80,00	80,00	80,00	80,00	80,00
PEG 6000	30,00	30,00	30,00	30,00	30,00	30,00
Goma xantana	90	-	-	-	-	-
Goma guar	-	90,00	40,00	40,00	40,00	40,00
Peso total	701,18	701,18	701,18	701,18	701,18	701,18
Dureza	745N	768N	810N	670N	670N	700N

5 Se probó la viscosidad de las Formulaciones 17-22 y se trituraron y se extrajeron con 10 ml de agua a una temperatura de 25 °C. La viscosidad aumentada mostrada para todas las formulaciones después de la extracción hace que sea más difícil o incluso imposible que cualquiera de ellas pase a través de una aguja o se inyecte. Además, la dureza superior a 500 N coincide con los criterios para todas. Sin embargo, el análisis del perfil de disolución medido como en el ejemplo 1 mostró que el porcentaje de disolución de las formulaciones 17-19 era aproximadamente del 60-70 % a las 12 horas, mientras que el porcentaje de disolución de las formulaciones 20-22 era aproximadamente del 80-90 % a las 12 horas.

Ejemplo 4

10 Se realizó una prueba adicional usando hidroxietilcelulosa como potenciador de la viscosidad que también puede actuar como un polímero hidrófilo. Las formulaciones 23-29 se muestran en la Tabla 4 y el proceso de fabricación fue el mismo que en el ejemplo 1. Se probó la viscosidad de las formulaciones 23-29 y se trituraron y extrajeron con 10 ml de agua a una temperatura de 25 °C. La viscosidad aumentada mostrada para todas las formulaciones después de la extracción hace que sea más difícil o incluso imposible que cualquiera de ellas pase a través de una aguja o se inyecte y la resistencia a la rotura fue superior a 500 N para todas.

15 El análisis del perfil de disolución medido como en el ejemplo 1 mostró que el porcentaje de disolución de las formulaciones 23-27 fue aproximadamente del 65-75 % a las 12 horas, mientras que el porcentaje de disolución de la formulación 28 fue aproximadamente del 80-90 % a las 12 horas y para la formulación 29 fue aproximadamente del 90-95% a las 12 horas. Sorprendentemente, la adición de hidroxietilcelulosa como potenciador de la viscosidad mejora el perfil de disolución de la formulación. Los estudios de estabilidad para la Formulación 29 mostraron que la

20 composición permanece estable a los 6 meses en diversas condiciones.

Tabla 4: Análisis cuantitativo y cualitativo de los ensayos de Formulación 23-29

Formulaciones	23	24	25	26	27	28	29
Ingredientes	mg						
Tapentadol	291,18	291,18	291,18	291,18	291,18	291,18	291,18
Kollidon SR	250,00	200,00	180,00	150,00	180,00	150,00	150,00
Kollidon VA64	-	-	30,00	60,00	30,00	30,00	60,00
HPMC K100M	70,00	80,00	80,00	80,00	80,00	80,00	80,00
PEG 6000	30,00	30,00	30,00	30,00	30,00	30,00	30,00
Natrosol 250 HX	50,00	90,00	90,00	90,00	60,00	60,00	60,00
Peso total	691,18	691,18	701,18	701,18	671,18	641,18	671,18
Dureza	626N	750N	820N	600N	790N	720N	815N

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica de liberación sostenida a prueba de abuso para administración oral que comprende Tapentadol o una sal farmacéuticamente aceptable de este, una mezcla de acetato de polivinilo/povidona en una proporción de 8:2 como un polímero hidrófobo que imparte una resistencia a la rotura de al menos 500 N a dicha composición e hidroxipropilmetilcelulosa como un polímero hidrófilo, en donde el polímero hidrófobo está en una concentración del 15 % p/p al 30 % p/p y el polímero hidrófilo del 10 % p/p al 20 % p/p.
5
2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además un copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo como solubilizante.
3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además el agente potenciador de la viscosidad hidroxietilcelulosa.
10
4. Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de liberación sostenida a prueba de abuso para administración oral que comprende Tapentadol o una sal farmacéuticamente aceptable de este, una mezcla de acetato de polivinilo/povidona en una proporción de 8:2 como un polímero hidrófobo que imparte una resistencia a la rotura de al menos 500 N e hidroxipropilmetilcelulosa como un polímero hidrófilo, en donde el polímero hidrófobo está en una concentración del 15% p/p al 30% p/p y el polímero hidrófilo del 10% p/p al 20% p/p, en donde dicho proceso es extrusión de fusión en caliente a una temperatura inferior a 180 °C.
15
5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde todos los componentes se mezclan juntos o por separado en diferentes combinaciones y la mezcla resultante o las mezclas resultantes se calientan en la extrusora al menos hasta el punto de reblandecimiento de la mezcla de acetato de polivinilo/povidona y se extruyen a través del orificio de salida del extrusor mediante la aplicación de fuerza y el extruido todavía plástico se hace hebra y se forma en la forma de dosificación o el extruido hecho hebra enfriado y opcionalmente recalentado se forma en la forma de dosificación.
20
6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde además comprende un agente potenciador de la viscosidad, un solubilizante y un plastificante.

25