

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 452 033**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 31/485** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.09.2007 E 07838274 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2013 EP 2073795**

54 Título: **Formulación de fármaco resistente al abuso**

30 Prioridad:

**15.09.2006 US 845151 P**

**15.09.2006 US 845128 P**

**15.09.2006 US 845126 P**

**15.09.2006 US 845127 P**

**10.10.2006 US 850456 P**

**13.09.2007 US 900851**

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

**31.03.2014**

73 Titular/es:

**CIMA LABS INC. (100.0%)**

**7325 Aspen Lane**

**Brooklyn Park, MN 55428, US**

72 Inventor/es:

**HABIB, WALID;**

**HAMED, EHAB;**

**HILLMAN, LISA;**

**KRALING, CARRIE y**

**MOE, DEREK**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO FACES, José**

**ES 2 452 033 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).

**Formulación de fármaco resistente al abuso****Descripción**

5

## REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

10 La presente solicitud reivindica el beneficio de la fecha de presentación de las solicitudes de patente provisionales de Estados Unidos nº 60/845.128 presentada el 15 de septiembre de 2006, 60/845.127 presentada el 15 de septiembre de 2006, 60/845.126 presentada el 15 de septiembre de 2006, 60/845.151 presentada el 15 de septiembre de 2006 y 60/850.456 presentada el 10 de octubre de 2006.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 Algunos fármacos de venta con receta proporcionan una liberación controlada del componente farmacéutico activo ("CFA") que está previsto administrar. La liberación controlada puede ser una liberación retardada tal como una liberación entérica en los intestinos. Puede ser una liberación prolongada en la que la liberación empieza inmediatamente o poco después de la ingestión y continúa, tanto a una tasa constante como en algún patrón, durante un periodo de tiempo sostenido, normalmente de aproximadamente 6 a aproximadamente 24 horas.

20 Frecuentemente esto se lleva a cabo usando un recubrimiento de liberación controlada. No solo son formas de dosificación de liberación controlada, y especialmente formas de dosificación de liberación prolongada, convenientes para los pacientes ya que pueden tomar menores dosis a lo largo del día, sino que también ayudan a prevenir que los pacientes se expongan a demasiado CFA, sufriendo así efectos potencialmente secundarios. Sin embargo, los adictos a los fármacos pueden estar frustrados en un momento cualquiera o durante un corto periodo de tiempo por tales recubrimientos por el mismo motivo: pueden prevenir que se obtengan las altas concentraciones en sangre

25 iniciales que pueden producir el gran efecto, el "subidón", que el adicto está buscando obtener.

De hecho, opioides tales como oxicodona están algunas veces disponibles como formas de dosificación de liberación prolongada para administración por vía oral. Un producto tal es OXCONTIN® de Purdue Pharma L.P. Una vez tragados, estos tipos de comprimidos liberan lentamente sus dosis de principio activo durante un periodo prolongado, frecuentemente durante 6-24 horas. Una liberación prolongada tal podría llevarse a cabo usando un recubrimiento de algún tipo sobre las partículas individuales del opioide.

30

Sin embargo, las personas pueden abusar de tales comprimidos, usándolos como drogas, eludiendo la subestructura o característica de liberación prolongada, en este ejemplo, el recubrimiento de liberación prolongada. De hecho, una persona puede comprometer esto o alguna otra característica de liberación prolongada triturando la forma de dosificación mediante masticado u otros medios. Esto puede triturar cualquier recubrimiento u otra característica de liberación controlada permitiendo así la liberación de una cantidad relativamente grande del opioide antes de lo previsto en sus sistemas una vez ingerido.

35

Formas de preparación de una forma de dosificación más resistente a la trituración/resistente al abuso incluyen las desveladas en las publicaciones de solicitud de patente de EE.UU. nº 2006/0104909 y 2006/0193914. También se muestran productos farmacéuticos de recubrimiento con diversos materiales para lograr otros objetivos, tales como enmascaramiento del sabor, liberación prolongada, tragado más fácil, etc. Véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. nº: 5.178.878; 5.607.697; 6.024.981; 6.280.770; 6.368.625; 6.692.771; 6.740.341; y 2003/0180362.

40

45

Otra forma de eludir los recubrimientos de liberación controlada es intentar disolver la forma de dosificación en un disolvente tal como agua o etanol. Lo último puede ser particularmente peligroso, ya que muchos fármacos de venta con receta no deben tomarse con alcohol. Dependiendo del material de recubrimiento usado, el etanol o agua puede actuar de disolvente, disolviendo o erosionando el recubrimiento y eludiendo la liberación controlada prevista. El material resultante puede entonces administrarse generalmente, por vía oral, o en una jeringuilla por un toxicómano.

50

Hay varias técnicas que se han desarrollado para impedir este tipo de abuso de disolventes. Un sistema de impedimento del abuso para compuestos opioides orales se describe en la solicitud publicada de EE.UU. nº 2006/0177380. Esta divulgación describe una composición que contiene un polímero formador de gel que forma un obstáculo para la captación por jeringuilla, e irritante nasal/de la mucosa que produce malestar cuando se inhalan cantidades excesivas del compuesto activo. Tales sistema de impedimento del abuso se diseñan para las vías de abuso nasal o parenteral. Véanse también las publicaciones de solicitud de patente de EE.UU. nº 2006/0193914, 2006/0188447, 2006/0193782, 2006/0204573, 2002/0110595, WO2007/087452A2, las patentes de EE.UU. nº 6.607.751 y 7.090.867.

55

60

## RESUMEN DE LA INVENCION

La invención se define por las reivindicaciones adjuntas.

65

La presente invención puede usarse en cualquier número de contextos que incluyen mejorar la fabricación,

almacenamiento y uso de formas de dosificación. Sin embargo, un beneficio particular que puede aplicarse del uso de la presente invención es convertir una partícula que contiene componente farmacéutico activo ("CFA"), una partícula recubierta o una forma de dosificación menos capaz de ser triturada, disuelta, inyectada o de otro modo abusada.

5 Ciertos fármacos, tales como, por ejemplo, el opioide oxicodona, se administran a pacientes para reducir el dolor. El satisfactorio control del dolor en muchos de estos pacientes requiere el mantenimiento de ciertos niveles en sangre del opioide durante todo el día. Una forma de obtener niveles en sangre aceptables, usados comúnmente en la industria farmacéutica, es proporcionar una dosis que contiene mucho más fármaco que la que es necesaria para obtener el nivel en sangre deseado. Los niveles en sangre poco después de ingerirse el comprimido alcanzan un máximo o  $C_{m\acute{a}x}$  en un tiempo relativamente corto, frecuentemente en el plazo de horas desde la ingestión ( $T_{m\acute{a}x}$ ) y a partir de ahí, a medida que el cuerpo usa, procesa y elimina el fármaco del aparato circulatorio, disminuye el nivel en sangre. Si la  $C_{m\acute{a}x}$  obtenida es suficientemente alta, y la eliminación del fármaco del cuerpo es suficientemente lenta, los niveles en sangre pueden no caer a niveles subterapéuticos durante 4-12 horas o incluso más. Sin embargo, con fármacos como la oxicodona y de hecho para muchos otros fármacos, esto es un sistema de dosificación poco práctico e ineficiente. Además, hay un riesgo para el paciente porque tales niveles de CFA iniciales altos pueden producir efectos secundarios significativos.

20 Otro procedimiento de administración de fármacos implica el uso de un mecanismo de liberación prolongada. Una liberación prolongada puede lograrse de muchas formas diferentes y hay muchos perfiles de liberación diferentes que pueden obtenerse. Para ejemplificación solo, un material granulado puede producirse con un material que, cuando se expone al tubo digestivo, se hincha con fluidos disponibles y tanto se erosiona lentamente como se ralentiza la humectación y difusión de materiales del fármaco de CFA contenidos dentro del granulado, proporcionando así una  $C_{m\acute{a}x}$  mucho menor y frecuentemente un  $T_{m\acute{a}x}$  mucho más largo. Idealmente, se obtiene una liberación de orden cero por la que se obtiene una tasa de liberación constante y un nivel en sangre constante durante un periodo de tiempo prolongado, frecuentemente seis horas o más, más preferentemente doce horas o más, y lo más preferentemente durante aproximadamente 24 horas. No solo podría esta estrategia reducir el número de dosis que se necesitan tomar en un día, también podría prevenir que una persona se expusiera a los efectos secundarios que pueden proceder de niveles en sangre iniciales innecesariamente altos.

30 Aquellos que buscan abusar de estos tipos de productos para "conseguir el subidón" pueden frustrarse por tales estrategias de liberación prolongada y de hecho otras controladas. Estas estrategias previenen activamente que se obtengan altos niveles en sangre del fármaco que pueden producir la euforia u otros efectos fisiológicos que están en realidad buscando, pero que pacientes normales considerarían un efecto secundario no deseable o incluso peligroso. Tales adictos a fármacos de venta con receta han aprendido a eludir los mecanismos de liberación controlada por diversos medios de abuso administrativos que incluyen simplemente masticar los comprimidos de liberación prolongada o triturarlos usando un mortero y un pistilo para inyección o similares. Esto puede producir la ruptura o de otro modo comprometer la partícula de CFA y/o recubrimiento de liberación controlada, exponiendo más del CFA a la digestión y absorción más rápidamente, permitiendo que el adicto logre niveles mucho mayores en sangre.

40 Tal abuso puede tener consecuencias bastante más amplias. Primero, facilita el abuso de fármacos por individuos que puede conducir a consecuencias significativas para la salud e incluso muerte para el adicto. Las consecuencias de tal abuso llegan mucho más allá del adicto y su familia inmediata. De hecho, pueden ser sociales también. Fármacos útiles necesarios para pacientes con cáncer, pacientes con dolor posoperatorio o preoperatorio, dolor crónico de artritis o lesiones de espalda necesitan tener disponibles productos para permitirles salir adelante. Sin embargo, las posibilidades de abuso es una cuestión constante para los reguladores y el refuerzo de la ley ya que estos fármacos frecuentemente de venta con receta pueden obtenerse más libremente que las sustancias ilícitas realmente ilegales. También están los problemas sociales referentes al uso de fármacos, que incluyen el coste de tal cuidado sanitario, el coste de su rehabilitación, el aumento de delitos que pueden proceder de mantener su hábito de fármacos y similares.

50 En una primera realización, la presente invención es un gránulo recubierto que comprende un gránulo que incluye al menos un opioide en una cantidad entre aproximadamente el 0,1 y aproximadamente el 90 por ciento en peso del gránulo mezclado con al menos dos materiales, un primer material que es sustancialmente insoluble en agua y al menos parcialmente soluble en alcohol y está presente en una cantidad entre aproximadamente el 1 y aproximadamente el 90 por ciento en peso del gránulo y un segundo material que es sustancialmente insoluble en alcohol y al menos parcialmente soluble en agua y está presente en una cantidad entre aproximadamente el 1 y aproximadamente el 90 por ciento en peso del gránulo, en el que el componente farmacéutico activo y los dos materiales se granulan, en el que el primer material es etilcelulosa y el segundo material está seleccionado del grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxietilcelulosa y poli(óxido de etileno); y un recubrimiento sobre el gránulo proporcionado en una cantidad de entre aproximadamente el 20 y aproximadamente el 75 por ciento en peso del gránulo recubierto que presenta resistencia a la trituración, en el que el recubrimiento comprende etilcelulosa.

65 En otra realización, la presente invención puede ser una composición farmacéutica que comprende un gránulo de la

invención; y una grasa/cera presente en una cantidad entre aproximadamente el 1 y aproximadamente el 50 por ciento en peso de la composición farmacéutica, en la que la grasa/cera está seleccionada del grupo que consiste en behenato de glicerol, palmitoestearato de glicerol, macroglicéridos de estearoilo, cera carnauba, cera de abeja, cera microcristalina y alcohol cetílico.

5 En el presente documento se desvela una forma de dosificación farmacéutica que comprende un gránulo que puede incluir un opioide en una cantidad entre aproximadamente el 0,1 y aproximadamente el 90 por ciento en peso del gránulo mezclado con al menos dos materiales, un primer material que comprende etilcelulosa presente en una cantidad entre aproximadamente el 10 y aproximadamente el 40 por ciento en peso del gránulo y un segundo material que comprende hidroxipropilmetilcelulosa presente en una cantidad entre aproximadamente el 20 y aproximadamente el 50 por ciento en peso del gránulo, en la que el componente farmacéutico activo y los dos materiales se granulan en presencia de agua y alcohol, dicho gránulo presente en una cantidad suficiente para proporcionar una cantidad eficaz de dicho opioide; un recubrimiento sobre dicho gránulo proporcionado en una cantidad de entre aproximadamente el 40 y aproximadamente el 60 por ciento en peso del gránulo recubierto que presenta resistencia a la trituración, en el que el recubrimiento comprende un material seleccionado del grupo que consiste en polímeros de celulosa, copolímeros de éster de metacrilato, copolímeros de ácido metacrílico y Shellac, usando dicho material depositado sobre dicho gránulo un disolvente basado en alcohol; una grasa/cera presente en una cantidad entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 25 por ciento en peso de la forma de dosificación final; y al menos un excipiente.

20 En el presente documento también se desvela un procedimiento de preparación de un gránulo recubierto que puede incluir combinar al menos un componente farmacéutico activo susceptible a abuso por un individuo en una cantidad entre aproximadamente el 0,1 y aproximadamente el 90 por ciento en peso del gránulo mezclado con al menos dos materiales, un primer material que es sustancialmente insoluble en agua y al menos parcialmente soluble en alcohol y está presente en una cantidad entre aproximadamente el 1 y aproximadamente el 90 por ciento en peso del gránulo y un segundo material que es sustancialmente insoluble en alcohol y al menos parcialmente soluble en agua y está presente en una cantidad entre aproximadamente el 1 y aproximadamente el 90 por ciento en peso del gránulo, en la que el componente farmacéutico activo y los dos materiales se granulan en presencia de agua y alcohol, formando un gránulo húmedo; moliendo y secando el gránulo húmedo para formar un gránulo que comprende un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 50 a aproximadamente 700  $\mu\text{m}$ ; depositando un recubrimiento sobre dicho gránulo proporcionado en una cantidad de entre aproximadamente el 20 y aproximadamente el 75 por ciento en peso del gránulo recubierto que presenta resistencia a la trituración, en la que el recubrimiento comprende un material seleccionado del grupo que consiste en polímeros de celulosa, copolímeros de éster de metacrilato, copolímeros de ácido metacrílico y Shellac, usando dicho material depositado sobre dicho gránulo un disolvente basado en alcohol; y dejando secar el recubrimiento.

35 En el presente documento también se desvela una forma de dosificación farmacéutica tal como un gránulo que puede incluir un opioide en una cantidad entre aproximadamente el 0,1 y aproximadamente el 90 por ciento en peso del gránulo mezclado con al menos dos materiales, un primer material que comprende etilcelulosa presente en una cantidad entre aproximadamente el 10 y aproximadamente el 40 por ciento en peso del gránulo y un segundo material que comprende hidroxipropilmetilcelulosa presente en una cantidad entre aproximadamente el 20 y aproximadamente el 50 por ciento en peso del gránulo, en el que el componente farmacéutico activo y los dos materiales se granulan en presencia de agua y alcohol, dicho gránulo presente en una cantidad suficiente para proporcionar una cantidad eficaz de dicho opioide; un recubrimiento sobre dicho gránulo proporcionado en una cantidad de entre aproximadamente el 40 y aproximadamente el 60 por ciento en peso del gránulo recubierto que presenta resistencia a la trituración, en la que el recubrimiento comprende un material seleccionado del grupo que consiste en polímeros de celulosa, copolímeros de éster de metacrilato, copolímeros de ácido metacrílico y Shellac, usando dicho material depositado sobre dicho gránulo un disolvente basado en alcohol; una grasa/cera presente en una cantidad entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 25 por ciento en peso de la forma de dosificación final; y al menos un excipiente, para su uso en un procedimiento para tratar un paciente que tiene dolor.

40 En el presente documento también se desvela una composición farmacéutica que comprende al menos una primera partícula recubierta que comprende al menos un CFA susceptible a abuso de administración por un individuo mezclado con al menos dos polímeros: un primer polímero que es sustancialmente insoluble en agua y al menos parcialmente soluble en alcohol y un segundo polímero que es sustancialmente insoluble en alcohol y al menos parcialmente soluble en agua. El recubrimiento que presenta resistencia a la trituración puede ser etilcelulosa depositada de un disolvente que contiene alcohol. La composición presenta resistencia a abuso de administración por un individuo. Además, la composición de esta realización puede comprender además una segunda partícula que puede ser una grasa/cera.

55 En el presente documento también se desvela una composición farmacéutica que comprende al menos una partícula recubierta que comprende un CFA susceptible a abuso de administración por un individuo mezclado con al menos un polímero disperso o disuelto en un disolvente alcohólico acuoso. El recubrimiento, que presenta resistencia a la trituración, se deposita de un disolvente que contiene alcohol.

60 En el presente documento también se desvela una composición farmacéutica que comprende dos partículas. La

primera partícula comprende un CFA en una cantidad farmacéuticamente eficaz en la que la primera partícula está recubierta con un polímero. La segunda partícula comprende un material de grasa/cera presente en una cantidad suficiente para inhibir el abuso de administración del CFA de la primera partícula.

5 En el presente documento también se desvela un procedimiento de preparación de una partícula recubierta farmacéuticamente activa. Al menos el CFA se combina con un disolvente alcohólico acuoso para formar un gránulo húmedo. El gránulo húmedo se muele y se seca para formar un gránulo que puede tener un tamaño de partícula de aproximadamente 50 a aproximadamente 700  $\mu\text{m}$ . El gránulo puede entonces recubrirse con uno o más materiales de recubrimiento de un disolvente que contiene alcohol. El recubrimiento puede luego secarse.

10 En el presente documento también se desvela un procedimiento de preparación de una forma de dosificación que comprende mezclar al menos un CFA en un disolvente alcohólico acuoso para formar un gránulo húmedo. Entonces, el gránulo húmedo se muele y se seca para formar un gránulo que puede tener un tamaño de partícula de aproximadamente 50 a aproximadamente 700  $\mu\text{m}$ . El gránulo puede entonces recubrirse con uno o más materiales de recubrimiento de un disolvente que contiene alcohol. El recubrimiento puede luego secarse. La mezcla, o el gránulo recubierto, puede entonces comprimirse para formar un comprimido que puede tener una dureza preferentemente entre 10 y 200 Newtons.

15 En una realización, la presente invención se refiere a un recubrimiento resistente a la trituration ("recubrimiento RT") que proporciona elevada resistencia al posible abuso triturando las partículas recubiertas resultantes. En un aspecto de esta realización se proporcionan gránulos recubiertos RT que tienen un alto nivel de plasticidad, y formas de dosificación que contienen estas partículas. En otro aspecto de esta realización, las partículas recubiertas RT incluyen el recubrimiento RT de la invención sobre cualquier tipo de partícula que contiene CFA. En otro aspecto adicional de esta realización, el recubrimiento RT recubre un gránulo y el recubrimiento RT proporciona protección contra la resistencia al abuso por exposición a disolvente y/o inyección.

20 El recubrimiento RT comprende un polímero que se aplica usando un disolvente basado en alcohol -- al menos moderadamente soluble, preferentemente libremente soluble, en un disolvente basado en alcohol y, como máximo, moderadamente soluble en agua. En una realización, el recubrimiento RT comprende un material de polímero de celulosa aplicado con o de un disolvente basado en alcohol (al menos aproximadamente el 90 % de alcohol, no superior a aproximadamente el 10 % de agua en volumen). El recubrimiento en el gránulo recubierto de la invención comprende etilcelulosa. La etilcelulosa, cuando se disuelve o se dispersa en un disolvente basado en alcohol como se describe en el presente documento, puede conferir propiedades mejoradas, que incluyen resistencia a la trituration añadida, en comparación con un recubrimiento idéntico aplicado usando agua sola o un alto contenido de disolvente acuoso (superior al 10 % de agua).

30 En el presente documento se desvela una forma de dosificación que contiene partículas recubiertas RT de liberación controlada. El recubrimiento RT puede proporcionar tal liberación controlada. "Liberación controlada" engloba tanto una liberación prolongada que prolonga y/o sigue los patrones de liberación del CFA con el tiempo, además de una liberación retardada tal como una liberación entérica. En una realización particularmente preferida, las partículas recubiertas RT de liberación controlada prolongan la liberación durante un periodo de aproximadamente 6 a aproximadamente 24 horas o retrasan la liberación tal como previniendo la liberación hasta que la forma de dosificación entre en los intestinos. La durabilidad añadida del recubrimiento RT ayuda a prevenir que se trituren las partículas, manteniendo así más de las partículas intactas y que pueden liberar el CFA en el modo previsto. Alternativamente, recubrimientos separados u otras características (tales como un gránulo) pueden proporcionar tal liberación controlada. En una realización preferida, la invención es una forma de dosificación resistente al abuso que comprende las partículas recubiertas RT de liberación controlada en las que el CFA es un opioide o es probable que se abusado de otro modo que pueda proporcionar plasticidad y/o que pueda proporcionar protección contra la resistencia al abuso por exposición a disolvente y/o inyección.

40 En el presente documento también se desvela un gránulo que podría incluir un aglutinante de liberación controlada, cualquiera de los cuales puede o puede no estar recubierto con un recubrimiento RT que incluye un recubrimiento RT de la invención.

45 Preferentemente, este gránulo, particularmente cuando se usa conjuntamente con un recubrimiento RT según la presente invención, puede proporcionar resistencia a la trituration/al abuso adicional durante y antes del uso del recubrimiento solo.

50 En un aspecto, el gránulo tiene un nivel de polímero relativamente alto que proporciona plasticidad significativa al gránulo resultante. En realizaciones particularmente preferidas, ciertas celulosas modificadas tales como etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC) hidroximetilcelulosa (HMC), metilcelulosa (MC), hidroxietilcelulosa (HEC), carboximetilcelulosa (CMC) y similares pueden granularse con el CFA para proporcionar un gránulo con tal plasticidad. En un aspecto preferido, estas celulosas modificadas son generalmente solubles en agua y generalmente insolubles en alcoholes normales de cadena tales como alcoholes  $\text{C}_1 - \text{C}_6$ . Sin desear ceñirse a teoría particular alguna de operación, se cree que las propiedades elásticas, plásticas o absorbentes de choque que pueden proporcionar tales altos gránulos de plasticidad, particularmente cuando se usan en

combinación con un recubrimiento RT según la presente invención, proporcionan beneficios de resistencia a la trituración adicionales.

5 De hecho, se ha observado que si dos partículas de tamaño similar y CFA idéntico están recubiertas con el mismo recubrimiento RT de la presente invención, los gránulos de alta plasticidad de la presente invención pueden proporcionar una mayor mejora en la resistencia a la trituración que la misma formulación recubierta con un gránulo diferente.

10 En otro aspecto adicional de esta realización, el gránulo incluye no solo un polímero que proporciona plasticidad como se ha descrito anteriormente, sino también un polímero que es al menos moderadamente soluble, preferentemente soluble en alcoholes normales de cadena corta y generalmente como máximo moderadamente soluble en agua. Una combinación tal es un aglutinante compuesto por HPMC y etilcelulosa. Estos gránulos pueden proporcionar alguna medida de resistencia del disolvente a la disolución del CFA y/o los gránulos pueden gelificar, retardando la capacidad para inyectar el CFA.

15 Más específicamente, según un aspecto de esta realización, la presente invención proporciona un gránulo húmedo que comprende: un primer material (etilcelulosa) que es como máximo "ligeramente soluble" en agua, pero es al menos soluble en alcohol, un segundo material (hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxietilcelulosa o poli(óxido de etileno)) que es como máximo "ligeramente soluble" en alcohol, pero es al menos soluble en agua, y un CFA. Por "ligeramente soluble" se indica que el material es generalmente soluble en uno de los disolventes que requieren entre aproximadamente 100 y 1000 partes de disolvente para solubilizar una única parte del material en cuestión. El material puede ser soluble o dispersable en mayores volúmenes. Si una forma de dosificación que incluye este gránulo se disuelve o no o se hace un intento por disolverlo en un volumen limitado de disolvente de manera que la disolución resultante pueda inyectarse (disolvente que es agua, alcohol o una mezcla de los mismos), el resultado será una masa generalmente no inyectable que oscila de masa insoluble, a un gel, a una suspensión viscosa.

20 También se desvelan en el presente documento que materiales ligeramente solubles gelifican en el volumen limitado de disolvente. Así, en esta realización se desvela un gránulo húmedo que comprende un primer material que es como máximo ligeramente soluble en agua, pero gelifica en alcohol, y un segundo material que es como máximo ligeramente soluble en alcohol, pero gelifica en agua, además del CFA como se ha descrito inmediatamente anteriormente. Estos gránulos se hincharán cuando se disuelvan en alcohol o agua formando un material viscoso que reducirá la capacidad de un adicto para inyectar la suspensión resultante.

30 En realización preferidas, además de proporcionar el disolvente la resistencia al abuso como se describe en el presente documento, el gránulo hecho con estos dos polímeros puede proporcionar una liberación controlada del CFA, resistencia a la trituración y/o enmascaramiento del sabor adicionales. Estos gránulos pueden recubrirse con un recubrimiento de liberación controlada y/o RT como se describe previamente.

35 En el presente documento se desvela una forma de dosificación resistente al abuso de disolvente que comprende un gránulo húmedo seco que comprende un primer material que es como máximo ligeramente soluble en agua, pero es al menos soluble en alcohol (algunas veces denominado en el presente documento el primer material ligeramente soluble), un segundo material que es como máximo ligeramente soluble en alcohol, pero es al menos soluble en agua (algunas veces denominado en el presente documento el segundo material ligeramente soluble) y un CFA. La forma de dosificación también incluye generalmente, pero no necesariamente, al menos un excipiente, y puede incluir un recubrimiento de liberación controlada y/o RT.

40 En el presente documento también se desvela una formulación que comprende una combinación de dos partículas discretas: una primera partícula que contiene el principio activo y una segunda partícula compuesta por un material de grasa/cera. La primera partícula puede ser cualquiera de los gránulos y/o partículas recubiertas RT descritos anteriormente. La formulación puede usarse para preparar una forma de dosificación en la que la forma de dosificación resultante puede ser resistente a alteración química, por ejemplo, técnicas de absorción rápida del disolvente. Se cree que la combinación de partículas según la invención produce una barrera con respecto a las partículas que contienen principio activo contra el acceso a disolvente, protegiendo y preservando así las propiedades de liberación controlada previstas de las partículas activas.

45 En el presente documento también se desvela una composición de forma de predosificación que comprende una primera partícula que comprende un principio farmacéuticamente activo; y una segunda partícula que comprende una material de grasa/cera; en la que la primera partícula es discreta con respecto a la segunda partícula, y dicha segunda partícula está presente en una cantidad suficiente para resistir a la liberación acelerada de disolvente de dicho principio farmacéuticamente activo de la primera partícula. El CFA puede ser un polvo o cristal, o puede ser un gránulo o gránulo recubierto resistente al abuso como se describe en el presente documento.

50 En una realización, la primera partícula comprende oxicodona como principio farmacéuticamente activo y la primera partícula está recubierta con celulosa o un derivado de celulosa, y la segunda partícula que comprende el material de grasa/cera comprende behenato de glicerilo.

En el presente documento también se desvela un procedimiento para preparar una forma de dosificación. En una realización, el procedimiento implica proporcionar una partícula de gránulo y recubierta RT de la invención, mezclar la misma con al menos un componente o excipiente adicional y formar una forma de dosificación, tal como un comprimido, cápsula, comprimido oblongo, polvo o similares a partir de la misma. En otro aspecto, el procedimiento comprende las etapas de: preparar una primera partícula que contiene un principio farmacéuticamente activo; combinar la primera partícula con una segunda partícula compuesta por un material de grasa/cera, seleccionándose la segunda partícula y estando presente en una cantidad suficiente para resistir la liberación acelerada de disolvente del principio farmacéuticamente activo de la forma de dosificación resultante; y comprimir la primera y segunda partículas de manera que se forme un comprimido. En una realización, la primera partícula puede recubrirse antes de combinar con la segunda partícula.

En el presente documento también se desvela una forma de dosificación para proporcionar una barrera química para controlar el acceso de disolvente a un principio farmacéuticamente activo, preparándose la forma de dosificación mediante el procedimiento de: proporcionar una primera partícula que contiene un CFA presente en una cantidad farmacéuticamente eficaz dentro de dicha forma de dosificación; proporcionar una segunda partícula compuesta por material de grasa/cera seleccionada y proporcionada en una cantidad suficiente para resistir la liberación acelerada de disolvente del CFA de la primera partícula; combinar la primera partícula y segunda partícula para formar una mezcla; y formar una forma de dosificación sólida de la mezcla. En una realización, la forma de dosificación puede estar en forma de un comprimido.

En el presente documento también se desvela una forma de dosificación para proporcionar una barrera química para controlar el acceso de disolvente a un principio farmacéuticamente activo, la forma de dosificación se forma usando una composición que comprende una primera partícula que contiene un CFA presente en una cantidad farmacéuticamente eficaz junto con una segunda partícula compuesta por material de grasa/cera presente en una cantidad suficiente para resistir la liberación acelerada de disolvente del CFA de la primera partícula; y un componente resistente a la trituración.

En el presente documento también se desvela una composición de forma de predosificación que proporciona tanto resistencia al abuso de disolvente, además de resistencia al abuso por trituración. La composición comprende una primera partícula que comprende al menos un gránulo de CFA con al menos dos polímeros, uno de los cuales es sustancialmente insoluble en agua y al menos parcialmente soluble en alcohol y uno de los cuales es sustancialmente insoluble en alcohol y al menos parcialmente soluble en agua. La primera partícula comprende además un recubrimiento resistente a la trituración que comprende etilcelulosa aplicada usando un disolvente basado en alcohol. La composición comprende además una segunda partícula que comprende una grasa/cera, preferentemente behenato de glicerilo, y al menos un excipiente adicional. El excipiente puede ser una carga tal como lactosa o manitol. El recubrimiento puede comprender además estearato de magnesio. La forma de dosificación también puede incluir perlas de barrera.

En el presente documento también se desvela una forma de dosificación que incluye una cantidad eficaz de CFA y una pluralidad de perlas de barrera para proporcionar la resistencia a la trituración deseada. Las perlas de barrera están preferentemente presentes en una cantidad de entre aproximadamente el 10 y aproximadamente el 90 % en peso de la forma de dosificación. Lo más preferentemente, las perlas de barrera no están recubiertas y/o no incluyen un CFA. La forma de dosificación también incluye preferentemente al menos un excipiente. Las partículas que contienen CFA, perlas de barrera y excipientes se mezclan íntimamente para formar la forma de dosificación.

Las perlas de barrera desveladas en el presente documento puede ser casi tan grandes, si no mayores, en tamaño como el tamaño de partícula promedio de las partículas que contienen CFA. En el presente documento también se desvelan partículas que contienen CFA que son partículas protegidas que pueden ser, entre otras cosas, partículas de liberación controlada, partículas de sabor enmascarado o partículas resistentes a la trituración.

En el presente documento también se desvelan procedimientos de preparación del gránulos, mezclas de partículas y partículas recubiertas descritas en el presente documento y de preparación de formas de dosificación que incluyen las mismas, además de procedimientos de uso de las partículas recubiertas de la invención y formas de dosificación que incluyen las mismas, particularmente para reducir el abuso de fármacos.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La FIGURA 1 ilustra resultados de disolución comparativos para gránulos recubiertos con y sin un recubrimiento resistente a la trituración según los Ejemplos 1 y 2 de la presente invención.

La FIGURA 2 ilustra perfiles de disolución comparativos para diversos gránulos recubiertos con y sin un recubrimiento resistente a la trituración según los Ejemplos 1 y 2 de la presente invención después de la trituración.

La FIGURA 3 ilustra los perfiles de disolución de gránulos recubiertos RT de los Ejemplos 1 y 5 de la invención que contienen diferentes niveles de polímero en el gránulo.

La FIGURA 4 ilustra los perfiles de disolución de gránulos recubiertos RT de los Ejemplos 1 y 5 de la invención que contienen diferentes niveles de polímero en el gránulo después de la trituración.

5 La FIGURA 5 ilustra resultados de disolución comparativos para diversos gránulos recubiertos con y sin perlas de barrera en proporciones variantes. La línea formada por los triángulos representa gránulos recubiertos solo; la línea formada por los diamantes representa una mezcla 50:50 de Celphere y el gránulo recubierto producido en el Ejemplo 6; la línea formada por las "x" representa una mezcla 75:25 de Celphere para los gránulos recubiertos; y la línea formada por los cuadrados representa una mezcla 25:75 de Celphere para los gránulos recubiertos del Ejemplo 6.

10

La FIGURA 6 ilustra una prueba comparativa realizada con los materiales descritos en el Ejemplo 7.

La FIGURA 7 es un diagrama que muestra los perfiles de disolución comparativos como se describe en el Ejemplo 11 para comprimidos de HCl deoxicodona (10 mg) preparados según una realización de la invención.

15

La FIGURA 8 es un diagrama que muestra los perfiles de disolución comparativos como se describe en el Ejemplo 13 para comprimidos de HCl deoxicodona (80 mg) preparados según una realización de la invención.

20

La FIGURA 9 es un diagrama que muestra los perfiles de disolución comparativos de gránulos recubiertos RT de los Ejemplos 14 a 16 de la invención que contienen diferentes porcentajes de gránulo recubierto.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA

25

Aunque la memoria descriptiva concluye con las reivindicaciones que señalan particularmente y reivindican claramente la invención, se cree que la presente invención se entenderá mejor a partir de la siguiente descripción. Todos los porcentajes y relaciones usados en el presente documento son en peso de la forma de dosificación total, o partícula recubierta, según lo requiera el contexto, a menos que se designe de otro modo. Todas las mediciones hechas son a 25 °C y presión normal, a menos que se designe de otro modo. Todas las temperaturas son en grados Celsius, a menos que se especifique lo contrario. La presente invención puede comprender o consistir esencialmente en los componentes de la presente invención, además de otros componentes o elementos descritos en el presente documento. Como se usa en el presente documento, "que comprende" significa los elementos citados, o su equivalente en estructura o función, más cualquier otro elemento o elementos que no se citan. Los términos "que tienen" y "que incluyen" también deben interpretarse como de extremos abiertos, a menos que el contexto sugiera de otro modo. Como se usa en el presente documento, "que consiste esencialmente en" significa que la invención puede incluir componentes, además de aquellos citados en la reivindicación, pero solo si los componentes adicionales no alteran materialmente las características básicas y novedosas de la invención reivindicada. Preferentemente, tales aditivos no estarán presentes en absoluto o solo en cantidades traza. Sin embargo, puede ser posible incluir hasta aproximadamente el 10 % en peso de materiales que podrían alterar materialmente las características básicas y novedosas de la invención en tanto que se mantenga la utilidad de los compuestos (a diferencia del grado de utilidad). Todos los intervalos citados en el presente documento incluyen los puntos extremos, que incluyen aquellos que citan un intervalo "entre" dos valores. Términos tales como "aproximadamente", "generalmente", "sustancialmente" y similares deben interpretarse como que modifican un término o valor de forma que no sea absoluto, pero que no se lea en la técnica anterior. Tales términos se definirán por las circunstancias y los términos que modifican como aquellos términos son entendidos por aquellos expertos en la materia. Esto incluye, como mínimo, el grado de error experimental esperado, error de la técnica y error instrumental para una técnica dada usada para medir un valor.

30

35

40

45

50

Obsérvese que aunque la memoria descriptiva y reivindicaciones pueden referirse a un comprimido u otra forma de dosificación de la invención como, por ejemplo, que contiene partículas que tienen un cierto tamaño de partícula o distribución, o un cierto tipo de, por ejemplo, azúcar de compresión no directa, puede ser difícil decir de la forma de dosificación final que se haya satisfecho la lectura. Sin embargo, una lectura tal puede satisfacerse si los materiales usados antes de la mezcla final y la formulación de comprimidos, por ejemplo, cumplen esa lectura. En otro ejemplo, aunque podría ser difícil saber el aumento de peso de un gránulo que contiene CFA recubierto ya que en realidad existe en un comprimido acabado, es suficiente si se determina que el gránulo que contiene CFA recubierto usado para preparar el comprimido, antes de una etapa de mezcla y compresión final, presentó el nivel de recubrimiento deseado. De hecho, en cuanto a cualquier propiedad de una forma de dosificación que no puede ser determinada a partir de la forma de dosificación directamente, es suficiente si esa propiedad reside en la formulación justo antes de producir una forma de dosificación a partir de la misma.

55

60

En una primera realización, el uso de un recubrimiento RT según la presente invención puede dificultar más triturar una partícula recubierta y/o evitar las tecnologías de liberación controlada usadas, aunque los recubrimientos RT no se limitan a situaciones en las que el abuso es probable. Un recubrimiento RT de la invención, particularmente cuando se usa sobre el gránulo descrito en el presente documento, puede reducir el grado de la trituración del gránulo. Por tanto, se preservan la estructura y tasa de liberación deseada, o al menos se comprometen. Los recubrimientos RT de la invención también pueden usarse para recubrir uno o más recubrimientos o estructuras de liberación controlada.

65

En otra realización, el propio recubrimiento RT también proporciona una liberación controlada. Como el recubrimiento RT debe afectarse menos que un recubrimiento comparable de un sistema de disolventes diferente, la longitud, grado y patrón de liberación deben estar más próximos a la intención que se tuvo. Un recubrimiento RT es, por tanto, particularmente útil a propósito de la formulación de formas de dosificación resistentes al abuso usadas para analgesia o alivio de dolor tales como, por ejemplo, opioides, y en particular fentanilo, oxicodona y similares. El recubrimiento RT de la presente invención también tiene ventajas a propósito de CFA de los que probablemente no se va a abusar, pero que pueden producirse inapropiadamente, envasarse, transportarse o consumirse — cualquier sitio en el que pueda aplicarse una fuerza de compresión.

El término “recubrimiento RT” significa un recubrimiento que puede proporcionar alguna cantidad de resistencia a la trituración a un material recubierto con el mismo, aplicado usando un disolvente basado en alcohol que es un alcohol C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> de cadena inferior que incluye metanol, etanol, propanol, isopropilo, butanol, alcohol terc-butílico, alcohol sec-butílico, alcohol bencílico, hexanol, ciclohexanol, 1,2-propanodiol, 1,3-propanodiol, fenol, y similares sin más de aproximadamente el 10 % en agua. El recubrimiento RT puede conferir una dureza y/o resiliencia añadida a la partícula que contiene CFA, reteniendo más de la liberación prevista y deseada del CFA, incluso cuando se estresa mediante compresión o trituración. Sin embargo, esto no significa que el recubrimiento RT sea, dentro del motivo y contexto dado, irrompible. De hecho, el recubrimiento RT podría ser flexible y resistente mientras que redujera la incidencia de la trituración, rotura, formación de fisuras, frenado o formación de astillas, y similares.

La resistencia a la trituración de estos recubrimientos de la invención puede medirse triturando una cantidad definida de partículas que contienen CFA recubiertas con un mortero y pistilo, disponiendo la partícula triturada en una disolución, tal como agua, y ensayando la disolución resultante para determinar la cantidad de CFA liberada, en comparación con la de una cantidad idéntica de partículas que contienen CFA recubiertas con la misma cantidad del mismo recubrimiento de un sistema de disolventes diferentes. Resistente a la trituración como se describe en el presente documento se define como la resistencia de liberación del fármaco (CFA) de las partículas recubiertas al potenciamiento bajo la influencia de estrés mecánico. La liberación de fármaco de la partícula recubierta se determina según los procedimientos y aparatos usados para medir la disolución y liberación de fármaco como se describe en la última versión de la Farmacopea de los Estados Unidos (Capítulo <701> 2006), con o sin modificaciones. Para evaluar la resistencia a la trituración, la liberación de fármaco de las partículas recubiertas se mide inicialmente disponiendo las partículas en un medio de disolución adecuado en el aparato USP y midiendo cómo el fármaco se libera durante un cierto periodo de tiempo. Después de someter las partículas recubiertas a estrés mecánico, la liberación de fármaco de las partículas estresadas o protegidas alteradas se mide entonces como se ha descrito anteriormente. La potenciación de la liberación se calcula como la diferencia en la liberación de fármaco de las partículas recubiertas en ciertos momentos de tiempo antes y después de aplicar el estrés mecánico. Cuanto menor sea la potenciación, mejor será la resistencia a la trituración. Ejemplos de estrés mecánico incluyen, pero no se limitan a, aplicar compresión y/o fuerzas de cizallamiento sobre las partículas usando motero y pistilos o cualquier otra configuración adecuada (por ejemplo, pistones y cilindros, molinos de bolas). La gravedad del estrés puede controlarse controlando la fuerza aplicada, el periodo de tiempo cuando las partículas se exponen al estrés (número de golpes causados por el pistilo/pistón, duración de la ejecución en el molino) y los materiales de construcción del mortero y pistilo (o cualquier otro equipo). Para un aspecto de la presente invención, las partículas recubiertas se sometieron a estrés mecánico usando mortero de porcelana de 130 mm de DE y pistilo de 1 libra (0,45 kg). En resumen, las partículas se sometieron a 12 golpes con el pistilo, cada golpe incluyó un movimiento de machacado seguido de un movimiento abrasivo en círculo completo horizontal. La liberación de oxicodona de las partículas estresadas se midió en el aparato de disolución de la USP 2 usando HCl 0,1 N como medio de liberación.

El mismo procedimiento puede repetirse con partículas comparables recubiertas con el mismo material de recubrimiento aplicado usando un alto contenido de disolvente acuoso (superior al 10 % en peso) para mostrar cómo el recubrimiento de la invención mejora la liberación cuando se compara con otros recubrimientos.

Alcohol o disolventes basados en alcohol según la presente invención significa generalmente que el material incluye al menos aproximadamente el 90 % de un alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, más preferentemente alcohol C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> y como máximo aproximadamente el 10 % de agua en volumen. Más preferentemente, el alcohol es etanol que es al menos aproximadamente el 95 % de alcohol en volumen siendo el resto agua. También puede usarse etanol absoluto que contiene más de aproximadamente el 99 % de etanol en volumen. El recubrimiento producido usando un disolvente basado en alcohol debe proporcionar resistencia a la trituración mediblemente mejorada — por ejemplo, liberación mediblemente más lenta, cuando se compara con partículas similarmente estresadas con un recubrimiento producido a partir de un disolvente con alto contenido de agua.

En una realización, el uso del recubrimiento RT de la presente invención proporcionará no más de aproximadamente un 25 % de aumento en la liberación de CFA medida 5 minutos en una prueba de disolución USP como se identifica en el presente documento en comparación con una partícula no estresada o forma de dosificación. En otra realización, el uso del recubrimiento RT de la presente invención y los gránulos preferidos descritos en el presente documento proporcionarán no más de aproximadamente un 25 % de aumento en la liberación de CFA medida 5 minutos en una prueba de disolución USP como se identifica en el presente documento en comparación con una partícula no estresada o forma de dosificación.

El recubrimiento RT según la presente invención comprende cualquier material polimérico que fuera aceptable para su uso en una industria farmacéutica y cuya solubilidad pudiera caracterizarse como sigue: el material polimérico satisfactorio será al menos moderadamente soluble en un disolvente basado en alcohol (un disolvente que contiene al menos aproximadamente el 90 % de alcohol en volumen). Preferentemente, sin embargo, es libremente soluble en un disolvente basado en alcohol. A diferencia, el material satisfactorio será generalmente no superior a moderadamente soluble en agua. Frecuentemente es prácticamente insoluble en agua. Un polímero moderadamente soluble es un polímero que requiere 30 a 100 partes de un disolvente para disolver una parte del polímero. Un polímero libremente soluble requiere solo de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 partes del disolvente para disolver una parte del polímero. Obsérvese, sin embargo, que éstos son requisitos generales. Si la bibliografía del fabricante de un material particular indica que es, por ejemplo, al menos moderadamente soluble en disoluciones basadas en alcohol, entonces puede ser un candidato para su uso en un recubrimiento RT, aunque cuando se mide por ciertas pruebas, su solubilidad no se clasificaría en los intervalos tratados anteriormente. Materiales particularmente preferidos según la presente invención son materiales de polímero de celulosa aplicados con el disolvente basado en alcohol anteriormente mencionado. Otros materiales incluyen, pero no se limitan a, etilcelulosa, copolímeros de éster de metacrilato que incluyen Eudragit, RS, RL, E, NE, copolímeros de ácido metacrílico que incluyen Eudragit L, S y Shellac.

El recubrimiento RT de la presente invención comprende etilcelulosa como material de polímero. La etilcelulosa es un polímero hidrófobo inerte y es esencialmente insípido, inodoro, incoloro, no calórico y fisiológicamente inerte. Hay muchos tipos de etilcelulosa que pueden usarse, en tanto que cumplan los otros requisitos, tales como solubilidad en alcohol, tratada en el presente documento.

La etilcelulosa usada puede tener diferente contenido de etoxi tal como 48,0-49,5 % descrito como tipo N; 49,6-51,5 % descrito como tipo T; 50,5-52,5 % descrito como tipo X; todas disponibles de Aqualon, Hercules Research Center, Wilmington, DE.

La etilcelulosa usada puede tener diferentes pesos moleculares tales que incluyen polímeros de EC del tipo N que forman 5 % en peso/peso de disolución en tolueno:etanol (80:20) que tienen intervalos de viscosidad de 5,6-8,0 cps descritos como N7; 8,0-11 cps descritos como N10; 12-16 cps descritos como N14; 18-24 cps descritos como N22; 40-52 cps descritos como N50; 80-105 cps descritos como N100.

Finalmente, la etilcelulosa puede incluir diferentes grados de sustitución de grupos etoxi por unidad de anhidroglucosa, tales como 2,65-2,81 para el tipo X. El tipo N tiene valores de 2,46-2,58.

Los derivados de celulosa cuando se disuelven o se dispersan en un disolvente basado en alcohol como se describe en el presente documento pueden conferir propiedades sorprendentes, que incluyen resistencia a la trituration añadida en comparación con un recubrimiento idéntico aplicado con agua sola, o un alto contenido de disolvente acuoso con menos de aproximadamente el 90 % de alcohol en volumen. Generalmente, la relación de polímero con respecto a disolvente en un recubrimiento resistente a la trituration antes de aplicarse es aproximadamente 1:100 a 1:10, y más preferentemente aproximadamente 1:20 a 1:5, y lo más preferentemente aproximadamente 1:15 a 1:7. Alguna cantidad de disolvente puede detectarse en la forma de dosificación resultante una vez el recubrimiento se seca. Sin embargo, se prefiere que la forma de dosificación contenga poco, si algo de, disolvente residual. Estos materiales descritos para su uso en recubrimientos RT pueden usarse como aglutinante de granulación, cuando se usan solos o con polímeros solubles en agua como se describe en el presente documento.

El recubrimiento RT puede, por tanto, incluir opcionalmente uno o más de los siguientes: 1) agentes de canalización; 2) plastificantes; 3) agentes de despegue; 4) agentes antiespumantes; 5) colorante; y 6) modificadores de la viscosidad.

Los agentes de canalización, también llamados formadores de poros, pueden añadirse al recubrimiento estando tanto disueltos como dispersos en el disolvente y preferentemente son inertes y no alterarán químicamente el polímero usado en el recubrimiento. Pretenden drenarse de la cubierta tras la exposición a medios acuosos (contenido estomacal/intestino) creando canales dentro del recubrimiento para facilitar el procedimiento de liberación de fármaco. Este término y mecanismo son muy reconocidos, pero pueden no reflejar una descripción precisa de lo que está teniendo lugar. Sin embargo, estos materiales se conocen como agentes de canalización. Cuando se usan apropiadamente, por cualquier nombre o mecanismo, pueden alterar la liberación de CFA.

Ejemplos de agentes de canalización incluyen sales como cloruro sódico, carbonatos sódicos, bicarbonato, citrato, fosfatos de calcio, cloruros de potasio, etc., azúcares como sacarosa, glucosa, lactosa, manitol, sorbitol, polímeros como HPMC, MC, HPC, CMC, polietilenglicol, poloxámero, PVP, ácido poliacrílico, poli(alcohol vinílico) y copolímeros de injerto o de bloques de tales polímeros, y preferentemente poloxámeros. Éstos puede incluirse a niveles del 0-50 % basándose en el peso del polímero seco del material de recubrimiento, más preferido el 1-40 % y lo más preferido el 5-30 %.

Agentes de despegue, también llamados agentes antiadherentes o deslizantes o de separación, se usan para

- reducir la adhesividad y aglomeración durante el procesamiento del recubrimiento y pueden usarse en el presente documento. Ejemplos de estos materiales incluyen: estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, talco, caolín y cloruro de esteariltrimetilamonio. Cuando se usan, pueden usarse a niveles del 0-100 % basado en el peso del polímero seco de los materiales de recubrimiento, más preferido el 20-80 %, lo más preferido el 20-50 %.
- 5 Se prefiere estearato de magnesio.
- También pueden usarse plastificantes en el recubrimiento para reducir la temperatura de transición vítrea del polímero para mejorar el procedimiento de formación de películas durante el recubrimiento o posterior tratamiento térmico. También confieren flexibilidad. Se añaden al recubrimiento estando tanto disueltos como dispersos en el disolvente. Ejemplos de plastificantes incluyen citrato de trietilo, triacetina, polietilenglicoles, propilenglicol, citrato de acetiltriethyl, citrato de acetiltributilo, ftalato de dibutilo, ftalato de dietilo, citrato de tributilo, sebacato de dibutilo, sebacato de dietilo, aceite de ricino, Myvacet 9-40, tributirato de glicerilo. Éstos pueden usarse a niveles del 0-150 % basándose en el peso del polímero seco del recubrimiento, más preferido el 1-50 %, lo más preferido el 5-30 %.
- 10
- 15 Los agentes antiespumantes en el recubrimiento pueden usarse para reducir la formación de espuma durante la preparación de la disolución/dispersión de recubrimiento. Ejemplos incluyen agente antiespumante basado en silicona como el antiespumante FG-10 preparado por Dow Corning. Los agentes antiespumantes pueden usarse a niveles del 0-10 % basándose en el peso seco del polímero del recubrimiento, 0,1-5 % y 0,5-5 %.
- 20 Para la diferenciación de productos y fines estéticos pueden usarse colorantes. Ejemplos incluyen lacas FD&C y D&C, dióxido de titanio, carbonato de magnesio, talco, sílice pirogénica, óxidos de hierro, negro de canal, colorantes naturales y colorantes insolubles. Colorantes que pueden usarse en una cantidad del 0-25 % del peso seco del polímero del recubrimiento, 0,5-10, 1-5 %.
- 25 Para reducir la viscosidad de la disolución/dispersión de polímero mientras que se mantiene el alto contenido de polímero para facilitar el procesamiento de recubrimiento pueden usarse modificadores de la viscosidad. Su nivel debe seleccionarse cuidadosamente para reducir la viscosidad sin ninguna separación de fases perjudicial. Ejemplos de estos materiales incluyen sales con alto orden en la serie de Hofmeister que incluyen citrato de sodio y cloruro sódico que pueden usarse a niveles de 0-0,1 moles/litro de la disolución/dispersión de recubrimiento, más preferido 0,001-0,05, lo más preferido 0,005-0,03 moles/l, basados en el peso del recubrimiento.
- 30
- Los recubrimientos, que incluyen los recubrimientos RT de la invención, pueden aplicarse por cualquier procedimiento conocido, que incluye, pero no se limita a, pulverización, inmersión, vertido, secado por pulverización, etc. También se contempla que el recubrimiento RT pueda ser una única capa o múltiples capas que tienen capas de resistencia a la trituración variables o uniformes. Generalmente se prefiere que el recubrimiento RT tenga un espesor que produce un aumento promedio en peso de una partícula de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 300 %, y más preferentemente de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 200 %, y lo más preferentemente de aproximadamente el 65 % a aproximadamente el 150 %. Estos números reflejan cualquier aditivo de recubrimiento como parte del recubrimiento. Estos valores de aumento de peso promedio se corresponden con el material de recubrimiento que está presente en una cantidad de entre aproximadamente el 20 y aproximadamente el 75 % en peso de partícula o gránulo recubierto, y más preferentemente del 40 al 60 % en peso de la partícula recubierta o gránulo.
- 35
- 40
- 45 Antes del recubrimiento, la partícula que contiene CFA puede estar en cualquier forma, que incluye, pero no se limita a, polvos, cristales, gránulos, granulados, microgránulos, perlas, etc. Estas partículas previamente cubiertas que contienen CFA según la presente invención tienen preferentemente un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 100 a aproximadamente 600 micrómetros, y más preferentemente de aproximadamente 150 a aproximadamente 500 micrómetros, y lo más preferentemente de aproximadamente 200 a aproximadamente 400 micrómetros cuando se prueban por un procedimiento de agitación en tamiz. En otra realización preferida, las partículas previamente recubiertas que contienen CFA tienen preferentemente una distribución del tamaño de partícula en la que no más de aproximadamente el 10 % es inferior a 50 micrómetros, y no más del 10 % es superior a 700 micrómetros. Por supuesto, podrían descartarse residuos de tamizado superiores e inferiores.
- 50
- El recubrimiento RT puede aplicarse como la capa más externa o la más interna y recubrimientos no RT pueden recubrirse por encima, por debajo o entre recubrimientos RT. También se contempla que el recubrimiento RT pueda aplicarse por cualquier técnica de recubrimiento convencional, que incluye pulverizar, sumergir, etc. Los recubrimientos RT de la presente invención también pueden usarse con otras estrategias resistentes a la trituración y/o resistentes al abuso.
- 55
- 60 Una vez recubiertas con el recubrimiento RT, generalmente se prefiere que las partículas que contienen CFA recubiertas tengan un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 300 a aproximadamente 1200 micrómetros, y más preferentemente de aproximadamente 400 a aproximadamente 1000 micrómetros, y lo más preferentemente de aproximadamente 500 a aproximadamente 800 micrómetros cuando se prueban por un procedimiento de agitación en tamiz. En otra realización preferida, las partículas que contienen CFA recubiertas tienen preferentemente una distribución del tamaño de partícula en la que no más de aproximadamente el 10 % son inferiores a 75 micrómetros, y no más del 10 % son superiores a 1400 micrómetros. De nuevo, podrían descartarse
- 65

residuos de tamizado superiores e inferiores.

En otra realización preferida de la presente invención, usada sola o en combinación con otras estructuras o elementos, el recubrimiento RT tratado anteriormente también proporciona una liberación controlada de CFA. La etilcelulosa del recubrimiento RT, por ejemplo, puede actuar de material de liberación controlada, envolviendo el CFA dentro del recubrimiento y manteniendo la liberación deseada de CFA. Otros materiales de liberación controlada que también pueden ser útiles según la presente invención pueden incluir, pero no se limitan a, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), metilcelulosa (MC), hidroxietilcelulosa (HEC), carboximetilcelulosa (CMC), copolímeros de éster de metacrilato que incluyen Eudragit NE 30D, RS 100, RL 100, poli(acetato de vinilo) (PVA), poli(óxido de etileno) (PEO), Shellac, zeína, polímeros y copolímeros de ácidos polilácticos y poliglicólicos, alginatos, ácido alginico, carbómeros, grasas, ceras, mono-, di-, tri-glicéridos de glicerol, Compritol, Precirol, Gelucire, quitosanos modificados, carrageninas y elastómeros de silicona.

Obsérvese que la anterior necesidad no va a limitarse a materiales que puedan aplicarse de un disolvente o disolución basado en alcohol como se describe en el presente documento con respecto a los materiales resistentes a la trituration. Sin embargo, lo mismo puede aplicarse de ese sistema de disolventes y puede proporcionar tanto resistencia a la trituration como liberación controlada. Estos materiales pueden aplicarse en una única capa o múltiples capas y pueden aplicarse usando materiales alternativos o mezclas de materiales. Así, por ejemplo, una capa de HPMC puede usarse para cubrir el material de CFA, seguido de una capa de recubrimiento de, por ejemplo, etilcelulosa. Ésta puede aplicarse de los mismos sistemas de disolventes o de sistemas de disolventes diferentes y puede incluir los mismos aditivos o aditivos diferentes.

Generalmente se prefiere que el material de liberación controlada sea etilcelulosa, que significa que debe usarse en una cantidad que puede proporcionar liberación controlada y resistencia a la trituration y debe aplicarse de un disolvente basado en alcohol. Si se usa como tal un recubrimiento RT y un recubrimiento de liberación controlada, la cantidad de etilcelulosa necesita considerar ambas funciones. Para liberación controlada, generalmente la cantidad de material de recubrimiento de polímero de liberación de control usado en un recubrimiento es aproximadamente 20 a 50, y más preferentemente aproximadamente 10 a 60, y lo más preferentemente aproximadamente 25 a 40. Además, la partícula que contiene CFA puede proporcionar por sí misma alguna medida de liberación controlada. Por ejemplo, un gránulo húmedo puede prepararse a partir de HPMC y la etilcelulosa formularse usando un sistema de disolventes de agua y alcohol. Este material puede proporcionar por sí mismo alguna medida de resistencia a la trituration y/o liberación controlada.

También podrían considerarse útiles según la presente invención Clemente y col., la patente de EE.UU. nº 6.126.967, que se concedió el 3 de octubre de 2000, referente a la liberación prolongada de partículas de acetaminofeno. Preferentemente, las partículas de liberación controlada comprenden una partícula semilla de azúcar/almidón o soporte sólido recubierto con una pluralidad de capas de acetaminofeno y estearato de magnesio que están unidas con povidona. Lo más preferentemente, las capas que contienen acetaminofeno están recubiertas con una pluralidad de capas de una mezcla de povidona y estearato de magnesio en las que la relación de peso del acetaminofeno con respecto al estearato de magnesio oscila de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 10:1 y el acetaminofeno comprende aproximadamente del 70 al 80 por ciento de las partículas de liberación controlada. Éstas están recubiertas con el recubrimiento RT de la invención.

El recubrimiento RT de la presente invención puede aplicarse a cualquier partícula que contenga CFA. Estas partículas pueden ser partículas de CFA solo, el CFA recubierto sobre una esfera o sin igual, una mezcla de partículas de fármaco, o partículas granuladas en húmedo o en seco. En una realización preferida, la partícula que contiene CFA es una partícula de la presente invención que incluye, sin limitación, un gránulo húmedo que ayuda en proporcionar resistencia a la trituration a la partícula recubierta. Un gránulo húmedo es una partícula o aglomerado formado por granulación en húmedo, que es un procedimiento por el que partículas, frecuentemente partículas más pequeñas, se unen juntas en un granulador. Frecuentemente se usa un aglutinante para este procedimiento, aunque algunas partículas pueden granularse en presencia de un disolvente sin un aglutinante. En este caso, la cantidad adicional de resistencia a la trituration puede medirse como se ha tratado previamente con respecto al recubrimiento en el que los recubrimientos son idénticos, pero la naturaleza del gránulo está alterada.

El gránulo húmedo puede formarse usando cualquier tipo de disolvente y/o aglutinante. Sin embargo, preferentemente, el aglutinante es etilcelulosa proporcionada en un sistema de disolventes de agua y alcohol, en el que la cantidad de agua oscila de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 50 por ciento en volumen, más preferentemente de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 40 por ciento en volumen, y lo más preferentemente entre aproximadamente el 20 y aproximadamente el 30 por ciento en volumen del disolvente. También pueden usarse excipientes adicionales como se usan tradicionalmente en gránulos.

En otra realización, la presente invención se refiere a un gránulo que proporciona plasticidad adecuada. Éste puede estar, pero no necesita estar, recubierto con el recubrimiento RT de la invención. Estos gránulos pueden ser gránulos húmedos o secos que generalmente contienen un porcentaje relativamente alto de polímeros seleccionados que se cree que proporcionan, sin significar que se limitan a teoría alguna de operación, resiliencia, elasticidad, plasticidad y similares, produciendo algo análogo a absorbanza de choque. Aunque puede haber alguna maleabilidad y/o incluso deformación después de aplicar una fuerza compresiva, estos materiales pueden ayudar a

disipar la fuerza y propagarla a través de la totalidad de la partícula ayudando a prevenir el compromiso del recubrimiento RT. También pueden proporcionar excelente adherencia con el recubrimiento, de forma que aunque el recubrimiento fuera a fisurarse, fuera poco probable que trozos significativos del recubrimiento se descascarillaran de la superficie, dejando así grandes huecos expuestos en los que el disolvente pudiera entrar. En realizaciones particularmente preferidas, ciertas celulosas modificadas tales como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC) hidroximetilcelulosa (HMC), metilcelulosa (MC), hidroxietilcelulosa (HEC), carboximetilcelulosa (CMC), y similares pueden granularse con el CFA para proporcionar un gránulo con tal plasticidad. En una realización preferida, estas celulosas modificadas son generalmente solubles en agua y generalmente insolubles en alcoholes normales de cadena corta tales como alcoholes C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>. Sin desear ceñirse a teoría particular alguna de operación, se cree que las propiedades elásticas, plásticas o absorbentes de choques que pueden proporcionar gránulos de tal alta plasticidad, particularmente cuando se usan en combinación con un recubrimiento RT según la presente invención, proporcionan beneficios de resistencia a la trituración adicionales.

De hecho, se ha observado que si dos partículas de tamaño similar y CFA idéntico están recubiertas con el mismo recubrimiento RT de la presente invención, los gránulos de alta plasticidad de la presente invención pueden proporcionar una mayor mejora en la resistencia a la trituración que la misma formulación recubierta con un gránulo diferente.

En otro aspecto adicional de esta realización, el gránulo incluye no solo un polímero que proporciona plasticidad como se ha descrito anteriormente, que generalmente es soluble en agua, sino también un primer material, que preferentemente también proporciona plasticidad, que es al menos moderadamente soluble, preferentemente, soluble en alcoholes normales de cadena corta y generalmente como máximo moderadamente soluble en agua. Una combinación tal es un aglutinante compuesto por HPMC y etilcelulosa.

La etilcelulosa es como se describe previamente a propósito del recubrimiento RT. Si se usa HPMC en el gránulo como el segundo material ligeramente soluble, la HPMC usada pueden tener diferentes relaciones en porcentaje de sustitución de metilo a hidroxipropilo que oscilan de 30:0 en el tipo A, 29:8,5 para el tipo E, 28:5 en el tipo F, 22:8 para el tipo K, todas disponibles de DOW Chemical Company, Midland, MI o cualquier otro polímero de HPMC disponible de otros proveedores tales como Aqualon.

La HPMC usada puede tener diferentes pesos moleculares de tal manera que incluyan polímeros de HPMC que forman 2 % en peso/peso de disolución acuosa a 20 °C que tienen intervalos de viscosidad de 15-4000 mPa.s para el tipo A, 3-10.000 para el tipo E, 50-4000 para el tipo F y 3-100.000 para el tipo K.

Por tanto, la presente invención, en una realización preferida, puede proporcionar resistencia al abuso adicional contra el uso de disolventes. Los disolventes fácilmente disponibles que pueden utilizarse para disolver formas de dosificación con seguridad son pocos. El agua es ciertamente uno. El etanol, aunque es peligroso, es otro. Pueden estar disponibles otros disolventes, pero son frecuentemente inconvenientes de obtener y/o pueden tener efectos secundarios permanentes debilitantes, que incluso un adicto no puede ignorar. Por ejemplo, el metanol o el alcohol de madera es fácil de encontrar. Sin embargo, puede producir ceguera. Esta realización de la presente invención utiliza dos materiales que, cuando se exponen a un volumen limitado de alcohol, agua, o una mezcla de los mismos, forma una masa no inyectable que oscila de una masa insoluble, a un gel, a una suspensión viscosa. También podría retardar la disolución de estos disolventes.

Por "volumen limitado" se apreciará una pequeña cantidad de un material que es, por ejemplo, como máximo ligeramente soluble en agua (pero al menos soluble en, por ejemplo, etanol, tal como etilcelulosa), sin embargo podría disolverse, dispersarse o al menos diluirse suficientemente que no pudiera formar una masa no inyectable, dado suficiente disolvente. Así, por ejemplo, aunque un comprimido según la presente invención pudiera formar, una vez disuelto, masa insoluble, un gel, o de otro modo elevar la viscosidad de 20 ml de agua suficientemente para retardar la inyección, haría poco por cambiar las propiedades de, por ejemplo, un litro de agua o más. Por supuesto, en tales circunstancias sería difícil inyectar ese litro en el cuerpo para obtener el "subidón" deseado. Generalmente, un volumen limitado según la presente invención se define como 50 mililitros o menos, más preferentemente 20 mililitros o menos, e incluso más preferentemente 10 mililitros o menos y lo más preferentemente 5 mililitros o menos (volúmenes que podrían inyectarse). Así, el primer material ligeramente soluble usado en la forma de dosificación debe ser de un tipo y disponible en una cantidad que sea suficiente para permitir que se forme una masa no inyectable y el segundo material ligeramente soluble debe poder hacer lo mismo cuando se disuelve la forma de dosificación que contiene ambos (que incluye parcialmente disuelto o si se hace un intento por disolver) en un volumen limitado de agua, alcohol o ambos.

Cualquier material que pueda cumplir las cualificaciones anteriores puede usarse según la presente invención. Materiales satisfactorios son poliméricos, generalmente no cristalinos, no altamente reticulados, preferentemente tienen algún grado de solubilidad en agua o alcohol y son farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, se prefieren materiales de celulosa que incluyen etilcelulosa, HPMC, MC, HPC y similares. Estos gránulos pueden producirse usando aglutinantes y sistemas de disolventes según convenga para granulación en húmedo de los mismos. En una realización particularmente preferida, el gránulo húmedo incluye tanto etilcelulosa (EC) como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) granulada en un sistema de disolventes que comprende tanto agua como etanol.

Así, el gránulo húmedo descrito previamente, además del gránulo resistente a la trituration que proporciona plasticidad, también puede proporcionar resistencia a disolventes y/o retardo de la inyectabilidad. Preferentemente, la cantidad de polímeros plastificantes en el gránulo oscilará de aproximadamente el 20 a aproximadamente el 90 por ciento en peso, más preferentemente entre aproximadamente el 30 y aproximadamente el 90 por ciento en peso, y lo más preferentemente entre aproximadamente el 35 y aproximadamente el 90 en peso del gránulo cuando el gránulo incluye tanto EC como HPMC, la HPMC oscilará generalmente de aproximadamente el 15 a aproximadamente el 80 por ciento en peso, más preferentemente entre aproximadamente el 20 y aproximadamente el 70 por ciento en peso, y lo más preferentemente entre aproximadamente el 30 y aproximadamente el 50 en peso del gránulo no recubierto. El resto de este gránulo será CFA y cualquier excipiente convencionalmente usado en técnicas de granulacion. Éstos pueden recubrirse con uno o más recubrimientos que incluyen los recubrimientos RT de la invención.

Más específicamente, un gránulo húmedo según este aspecto de esta realizacion de la presente invención incluye al menos tres componentes. El primero es un primer material que es como máximo ligeramente soluble en agua, pero es al menos soluble en alcohol. El primer material gelificable es etilcelulosa.

La cantidad del primer material ligeramente soluble presente en el gránulo dependerá de varios factores; que incluyen sin limitacion, el CFA usado, la dosis de CFA que va a administrarse como parte de cada forma de dosificacion, el tamaño de la forma de dosificacion, la viscosidad deseada o gelificacion deseada tras la exposicion al disolvente correcto, y la naturaleza del primer material. Sin embargo, generalmente, la cantidad del primer material que es como máximo ligeramente soluble en un volumen limitado de agua en el gránulo oscilará de entre aproximadamente el 1 y aproximadamente el 90 % en peso del gránulo no recubierto, más preferentemente de entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 75 % en peso del gránulo, y lo más preferentemente de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 40 %.

El segundo material encontrado dentro del gránulo es un segundo material ligeramente soluble. Este material es como máximo ligeramente soluble en alcohol, pero es al menos libremente soluble en el mismo volumen de agua. El segundo material gelificable está seleccionado de hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxietilcelulosa o poli(óxido de etileno). La cantidad del segundo material ligeramente soluble presente en el gránulo dependerá de los mismos criterios que se describen previamente a propósito del primer material gelificable. Sin embargo, generalmente, la cantidad oscilará de entre aproximadamente el 1 y aproximadamente el 90 % en peso del gránulo no recubierto, más preferentemente entre aproximadamente el 10 y aproximadamente el 75 % en peso del gránulo, y lo más preferentemente entre aproximadamente el 20 y aproximadamente el 50 % en peso del gránulo.

Cuando se usa etilcelulosa en esta realizacion (o de hecho en cualquier realizacion en el presente documento), puede tener diferente contenido de etoxi tal como 48,0-49,5 % descrito como tipo N; 49,6-51,5 % descrito como tipo T; 50,5-52,5 % descrito como tipo X; todas disponibles de Aqualon, Hercules Research Center, Wilmington, DE.

La etilcelulosa usada pueden tener diferentes pesos moleculares de tal manera que incluyan polímeros de EC del tipo N que forman el 5 % en peso/peso de disolucion en tolueno:etanol (80:20) que tienen intervalos de viscosidad de 5,6-8,0 cps descritos como N7; 8,0-11 cps descritos como N10; 12-16 cps descritos como N14; 18-24 cps descritos como N22; 40-52 cps descritos como N50; 80-105 cps descritos como N100.

Finalmente, la etilcelulosa puede incluir diferentes grados de sustitucion de grupos etoxi por unidad de anhidroglucosa, tal como 2,65-2,81 para el tipo X. El tipo N tiene valores de 2,46-2,58.

No hay limitaciones del tamaño de partícula específicas con respecto al primer o segundo materiales ligeramente solubles según la presente invención. Sin embargo, los materiales deben ser suficientemente pequeños de manera que se potencie su capacidad para formar rápidamente una masa no inyectable.

Como se ha descrito anteriormente, el gránulo comprende un primer material ligeramente soluble y un segundo material ligeramente soluble. Sin embargo, el gránulo puede incluir más de un material que es como máximo ligeramente soluble en agua y es al menos soluble en alcohol y/o más de un segundo material que es como máximo ligeramente soluble en alcohol, pero es al menos soluble en agua. Además, un tercer o más material(es) ligeramente soluble(s) puede(n) añadirse para proporcionar un nivel similar de resistencia al abuso de disolvente según se necesite.

La granulacion en húmedo se realiza normalmente usando un disolvente o diluyente. Cualquier disolvente que sea convencional para su uso en producir gránulos se contempla en el presente documento. Disolventes preferidos según la presente invención incluyen agua, alcoholes de cadena corta (C<sub>10</sub> o menos) que pueden ser normales, ramificados, desnaturalizados y similares, cetonas de bajo peso molecular tales como acetona y metiletilcetona y similares. En una realizacion particularmente preferida, el sistema de disolventes usado para producir el gránulo es una mezcla de alcohol, y más preferentemente etanol, y agua. Se ha encontrado que cuando este material se usa en granulacion, particularmente cuando se usa a propósito de etilcelulosa, puede proporcionar resistencia a la trituration y/o liberacion controlada potenciadas. La mezcla de disolventes en este caso comprende entre

aproximadamente el 10 y aproximadamente el 30 % de agua, siendo el resto alcohol, y más preferentemente entre aproximadamente el 20 y aproximadamente el 30 % de agua, siendo el resto alcohol. La etilcelulosa puede ser parte del gránulo como un cogránulo al que se añade un disolvente y/o aglutinante o puede disolverse, dispersarse, suspenderse o mezclarse con el disolvente y añadirse al gránulo como parte del aglutinante.

En general, el aglutinante puede formarse *in situ* (añadiendo un disolvente a un material seco que, cuando se humedece, sirve de aglutinante) o puede pulverizarse en o mezclarse con un disolvente. En algunos casos, el propio disolvente puede servir de aglutinante. Además, uno o más de los componentes que van a estar contenidos dentro del gránulo puede introducirse como parte del aglutinante y/o como parte de un sistema de disolventes. Así, por ejemplo, el CFA podría disolverse, dispersarse, suspenderse o mezclarse con el disolvente y/o con el aglutinante y aplicarse a la superficie de la partícula del primer y/o segundo materiales ligeramente solubles o algún otro componente del gránulo. Esta también es cierto para los excipientes descritos previamente.

Sin embargo, el gránulo según la realización preferida de la presente invención también necesita proporcionar ciertas protecciones contra el abuso por usuarios de fármacos mediante inyección. La presencia del primer y segundo materiales ligeramente solubles se indica para garantizar que si la forma de dosificación o su contenido intentan disolverse en agua, alcohol, o una mezcla de los mismos, el resultado será una masa no inyectable que es un material viscoso, insoluble y/o tipo gel. Podría pensarse que la cantidad del primer y segundo materiales ligeramente solubles serían las mismas en el gránulo. Aunque es una posibilidad, no es necesariamente el caso. Factores tales como peso molecular, solubilidad y similares pueden significar que se necesita significativamente más de un material para obtener el mismo efecto relativo que el otro. Sin embargo, en términos de la forma de dosificación, lo que es importante es que haya una cantidad suficiente de cada material para garantizar que si la forma de dosificación se disuelve (o se hace un intento por hacerlo) en un volumen relativamente pequeño de agua, alcohol o una mezcla, una cantidad que está de acuerdo con un intento del toxicómano por inyectar o incluso esnifar el líquido resultante, intentando disolver la forma de dosificación en tanto agua como, la masa no inyectable resultante lo dificultará y lo hará poco atractivo al usuario.

Así, la cantidad que es necesaria del primer material ligeramente soluble y el segundo material ligeramente soluble es preferentemente una cantidad que es suficiente para garantizar que tras la exposición a 20 mililitros de agua y/o etanol, según convenga, se formará una masa no inyectable como se ha descrito anteriormente haciendo el abuso menos probable. Más preferentemente, la cantidad debe ser suficiente para garantizar la formación de la masa no inyectable tras la exposición a 10 mililitros de agua o etanol según convenga. Generalmente, sin embargo, la cantidad del primer material ligeramente soluble presente en la forma de dosificación oscila de entre aproximadamente el 0,1 y aproximadamente 50 % en peso, o preferentemente entre aproximadamente el 1 y aproximadamente el 20 % en peso. La cantidad del segundo material ligeramente soluble generalmente oscila de entre aproximadamente el 0,1 y aproximadamente el 50 % en peso y más preferentemente entre aproximadamente el 1 y aproximadamente el 30 % en peso. Esto se basa en el peso de la forma de dosificación, no en el peso del gránulo. Así, en general, la cantidad de gránulo generalmente encontrado dentro de cada forma de dosificación oscila de entre aproximadamente el 0,1 y aproximadamente el 90 %, más preferentemente de entre aproximadamente el 10 y aproximadamente el 75 %, y lo más preferentemente entre aproximadamente el 20 y aproximadamente el 50 % en peso. Como antes, y en cualquier parte en el presente documento, los porcentajes en peso son en cuanto a una forma de dosificación o en cuanto a la composición total antes de crear una forma de dosificación.

Los excipientes que pueden usarse según la presente invención para formar gránulos incluyen aquellos que se usan tradicionalmente en formas de dosificación oral. En una realización preferida, el gránulo puede incluir cualquier excipiente según se desee, que luego se mide en un granulador.

Más particularmente, en un aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de aumento de la resistencia al abuso de una forma de dosificación que comprende las etapas de formar un gránulo húmedo como se describe previamente de un primer material gelificable, un segundo material gelificable, ambos como se define en el presente documento, y un componente farmacéutico activo. Preferentemente, esta granulación se lleva a cabo usando un disolvente de agua y etanol. Preferentemente, el gránulo se seca entonces a un nivel de contenido de humedad objetivo. Es necesario que el material se seque o que el material se seque en una bandeja de horno u otro dispositivo. Puede dejarse secar al aire. El gránulo puede recubrirse antes o después de secar (o cuando se aplica un recubrimiento en un lecho fluidizado, los procedimientos pueden transcurrir casi simultáneamente) y luego mezclarse con al menos un excipiente como se describe en el presente documento y preferentemente comprimirse en comprimidos como se acaba de describir. Puede haber más de un recubrimiento y cualquier recubrimiento usado puede incluir un recubrimiento RT como se describe en cualquier parte en el presente documento.

En otra realización preferida, la presente invención proporciona una composición de forma de predosificación que puede proporcionar una barrera química a un principio farmacéuticamente activo en una forma de dosificación resultante. La composición comprende una combinación de al menos dos partículas diferentes -- una primera partícula que comprende el principio farmacéuticamente activo que pueden incluir, sin limitación, una partícula recubierta RT, un gránulo resistente a disolventes/a la trituración, tal como uno preparado con etilcelulosa y HPMC, y tales gránulos recubiertos con un recubrimiento RT como se describen en el presente documento se contemplan

para esta primera partícula. La composición también incluye una segunda partícula que comprende un material de grasa/cera - cuya combinación se usa para preparar una forma de dosificación resultante. En virtud de la mezcla y combinación del sistema de partículas de la invención, la forma de dosificación puede presentar resistencia a alteración química - específicamente liberación de principio activo acelerada por disolvente. Así, la invención puede

5 ayudar a retener la tasa de liberación de acuerdo con la tasa deseada inicial de liberación de principio activo, frustrando así los intentos de absorción rápida asociados al abuso. Para proporcionar propiedades de resistencia a la alteración incluso adicionales, esta realización preferida puede usarse conjuntamente con otras tecnologías de resistencia al abuso tales como partículas resistentes a la trituración, recubrimientos resistentes a la trituración y/o tecnología de perlas de barrera.

10 Una forma de dosificación preparada usando esta composición puede proporcionar dos barreras químicas que resisten la degradación química - concretamente la liberación acelerada de disolvente del principio activo. Según esta realización, la primera partícula que contiene el principio activo puede comprender además por sí misma un material de recubrimiento sobre la primera partícula, puede granularse para proporcionar resistencia a la trituración

15 y/o a disolventes o puede tanto granularse como recubrirse como se describe. La segunda barrera puede resultar de la combinación de la segunda partícula de grasa/cera en proximidad a la primera partícula activa, en la que se cree, sin limitación, que dos partículas en combinación forman una matriz que limita el grado de acceso de disolvente a las partículas activas.

20 Los tamaños de partícula pueden variar entre la primera y segunda partículas o entre las partículas individuales dentro del mismo tipo de partícula. Por tanto, partículas activas diferentes y partículas activas con diferentes excipientes/componentes secundarios pueden combinarse dentro de una única composición dada de la invención.

25 La primera partícula que contiene el principio activo puede estar en forma de polvos, gránulos, cristales, aglomerados, microcristales, microgránulos, microcápsulas, y similares, solos o con uno o más excipientes. Preferentemente, la primera partícula está en forma de un gránulo. La primera partícula puede contener, además del componente farmacéutico activo, componentes secundarios y excipientes dentro de la primera composición de partícula.

30 Preferentemente, la primera partícula que contiene el principio activo está recubierta. Con respecto a una realización de partículas recubiertas, la primera partícula puede recubrirse con un material de recubrimiento que proporciona resistencia a la trituración y/o liberación controlada adicionales del principio farmacéuticamente activo contenido en la composición de partículas. La liberación controlada puede ser liberación retardada, tal como recubrimiento entérico o recubrimiento de liberación prolongada que ralentiza la administración del fármaco con el tiempo,

35 generalmente entre, por ejemplo, una a veinticuatro horas.

Componentes de grasa/cera adecuados para la segunda partícula incluyen, por ejemplo, COMPRITOL® (behenato de glicerol), PRECIROL® (palmitoestearato de glicerol), GELUCIRE® (macroglucéridos de estearoilo), cera carnauba, cera de abeja, cera microcristalina y alcohol cetílico.

40 Según la invención, la segunda partícula que contiene el material de grasa/cera está presente en la composición de forma de predosificación en una cantidad suficiente para resistir la liberación acelerada de disolvente del principio farmacéuticamente activo de la primera partícula.

45 La segunda partícula que contiene el material de grasa/cera puede contener de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 50 % de partículas de grasa/cera por unidad de forma de dosificación (por ejemplo, comprimido). Preferentemente, la unidad de forma de dosificación puede contener de aproximadamente el 2,5 % a aproximadamente el 30 % de grasa/cera por unidad, lo más preferentemente de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 25 %, por unidad de forma de dosificación total. Estos porcentajes en peso también son para el

50 porcentaje en peso en la composición de forma de predosificación, que contendría porcentajes en peso iguales a la forma de dosificación final.

En un escenario de liberación de activo por aceleración por disolvente, formas de dosificación preparadas con la forma de predosificación de la invención pueden co-ingerirse con alcohol - tanto intencionadamente como

55 accidentalmente. Bajo estas circunstancias, la barrera química asociada a la composición puede proporcionar resistencia mantenida al alcohol dentro del entorno gástrico durante un periodo suficiente para resistir la degradación sustancial de los efectos de la barrera protectora de las partículas de grasa/cera.

Puede ser posible modificar la relación de activo con respecto a grasa/cera para proporcionar el efecto opcional con respecto a las posibles propiedades de resistencia a disolventes químicos de la forma de dosificación. También debe considerarse el equilibrio de resistencia química o a disolventes frente a los parámetros de liberación retardada

60 deseados de la forma de dosificación. Por consiguiente, dos factores generales pueden estar implicados: primero, el espesor y tipo de material de recubrimiento empleado; y segundo, la cantidad de partículas de grasa/cera en la forma de dosificación. En otras palabras, la liberación de principio activo podría controlarse modificando el material

65 de recubrimiento/liberación prolongada en combinación con el sistema de partículas dual que podría crear una vía tortuosa que retrasa el acceso químico o de disolventes a la primera partícula activa, de ahí la difusión de fármaco.

Variaciones en estos factores afectan la resistencia a productos químicos y los parámetros de liberación retardada, además de la resistencia a la alteración física/a la trituración.

5 La primera partícula que contiene el principio activo y la segunda partícula que contiene el material de grasa/cera pueden combinarse para formar mezcla de gránulos o partículas antes de formar la forma de dosificación resultante. La primera partícula puede ser los gránulos húmedos descritos en el presente documento y/o pueden recubrirse con un recubrimiento RT de la invención. En este momento, por ejemplo, componentes adicionales o secundarios pueden combinarse con la composición de forma de predosificación como parte del procedimiento de preparación de la forma de dosificación resultante, por ejemplo, comprimido. Por ejemplo, la formulación de forma de dosificación pueden incluir lactosa secada por pulverización y EMCOMPRESS (fosfato de calcio dibásico deshidratado).

15 En otra realización, la composición de la invención puede combinarse adicionalmente con un componente resistente a la trituración. La forma de dosificación resultante sería una forma de dosificación resistente a la alteración colectiva, proporcionando así protección contra tanto la alteración química como física a la liberación prematura del principio activo de la forma de dosificación.

20 En otra realización alternativa, la presente invención puede contener partículas de resistencia a la trituración en forma de perlas de barrera. Una perla de barrera es cualquier estructura que pueda ingerirse, es compatible con una formulación de forma de dosificación y puede conferir alguna medida de resistencia a la trituración a una mezcla o forma de dosificación protegiendo la subestructura y/o función de cualquier partícula que contenga CFA contenido en su interior. Frecuentemente, una perla de barrera según la presente invención está hecha de un material que es más resistente a la compresión que las partículas que pretenden proteger.

25 En una realización, estas perlas de barrera pueden prepararse a partir de esferas de azúcar o partícula de vehículo tradicionalmente usadas en la industria farmacéutica para la administración de fármacos. En general, las perlas de barrera de la presente invención no están recubiertas con una capa que contiene CFA. Sin embargo, las perlas de barrera de la presente invención pueden recubrirse por sí mismas y pueden incluso recubrirse con múltiples capas, siendo una una capa que contiene CFA. Podría también ser, por ejemplo, una partícula de matriz rígida que tiene un CFA adsorbido sobre la misma. Sin embargo, deben dimensionarse y presentarse en una cantidad que sea suficiente para reducir la trituración de otras partículas que contienen CFA dentro de la mezcla o forma de dosificación. Y, como se llevarán la peor parte de cualquier fuerza compresiva aplicada, debe esperarse que se comprometan los recubrimientos usados y la liberación del CFA de cualquier perla de barrera recubierta. Así, por ejemplo, un primer CFA podrían recubrirse sobre una partícula de vehículo y recubrirse con un recubrimiento de liberación controlada. Éstos podrían mezclarse con, por ejemplo, una segunda de partícula recubierta de CFA que empleara una partícula de vehículo que tuviera un tamaño de partícula promedio que fuera mayor que el tamaño de partícula promedio de la primera partícula recubierta de CFA y fuera más resistente a la trituración. La primera partícula sería una partícula que contiene CFA según la invención y la segunda sería una perla de barrera. Cuando la mezcla se trituró, el recubrimiento sobre la perla de barrera podría comprometerse y probablemente se comprometería a un mayor grado que el recubrimiento de liberación controlada sobre la primera partícula — la partícula que contiene CFA. Esto es, sin embargo, solo una ilustración no limitante. De hecho, en una realización preferida, la perla de barrera no tiene recubrimiento, ni CFA o ninguno de ellos.

45 En una realización preferida, según la presente invención, la perla de barrera puede estar compuesta por, por ejemplo y sin limitación, partículas, cristales, gránulos, cápsulas, mini-comprimidos, micropartículas, microgránulos, microcristales o microcápsulas, partículas de vehículo, esferas o sin igual. Partículas, gránulos y cristales tienen tal significado tradicional. “Cápsula” cuando se usa a propósito de una partícula (no forma de dosificación) según la presente invención incluye generalmente recipientes esféricos huecos tales como liposomas, micelas y similares. Éstos pueden secarse. “Micro” en el contexto de perlas de barrera significa una partícula que tiene un tamaño de partícula inferior a aproximadamente 50 micrómetros. Preferentemente, las perlas de barrera son sustancialmente esféricas, aunque las dimensiones pueden variar y las formas usadas pueden ser, sin limitación, elípticas, generalmente con forma de huevo, forma de barra, forma regular y/o irregular. También pueden estar en forma de polígonos y cilindros, pirámides, barras, conos, hexágonos, discos, cubos, rectángulos o cualquier combinación de cualquiera de las anteriores. De hecho, puede ser una ventaja tener perlas de barrera no esféricas ya que pueden limitar su movimiento y su capacidad para funcionar y triturar partículas que contienen CFA más pequeñas.

55 Las perlas de barrera pueden estar compuestas por cualquier número de materiales o mezclas de los mismos que incluyen partículas creadas a partir de uno o más de los materiales de enmascaramiento del sabor, polímeros, grasas, lípidos, hidratos de carbono, ceras, sales o minerales. Las perlas de barrera comprendidas por una única o una mezcla de materiales pueden fabricarse mediante recubrimiento en paila, recubrimiento en lecho fluidizado, procedimiento de granulación que incluye granulación a alto cizallamiento, granulación por cizallamiento, granulación en lecho fluidizado por pulverización superior, secado por pulverización, congelación por pulverización, enfriamiento por pulverización y liofilización con o sin posterior molienda para lograr la distribución del tamaño de partícula diana. También se contemplan otros procedimientos de fabricación de perlas de barrera más allá de los ejemplos anteriormente mencionados.

65 Sin embargo, en una realización preferida, las perlas de barrera están hechas de un azúcar. “Azúcar” según la

presente invención generalmente incluye otras formas de hidrato de carbono tales como, por ejemplo, azúcares, alcoholes de azúcar, cetosas, sacáridos, polisacáridos, oligosacáridos y similares, además de celulosas y celulosas modificadas. Éstas incluyen, sin limitación, sacarosa, manitol (secado por pulverización y granular), lactosa y celulosa microcristalina. Las más preferidos según la presente invención son sacarosa y celulosa microcristalina. Las esferas de sacarosa útiles están disponibles de Paulaur Corp., 105 Melrich Road, Cranbury, NJ 08512. Las esferas microcristalinas útiles se comercializan por Asahi Kasei Chemicals Corp, con la siguiente dirección: Hibiya-Mitsui Building 1-2 Yurakucho 1-chome, Chiyoda-ku, Tokio 100-8440, Japón, bajo la designación CELPHERE.

El tamaño de las perlas de barrera puede variar considerablemente con, entre otras cosas, la aplicación, el tamaño, forma y estructura de la partícula que contiene CFA, volumen de las perlas de barrera que se usarán en la formulación, el tipo de forma de dosificación en la que se incluirán, su forma y el material usado para formar las perlas de barrera. Es particularmente importante el tamaño relativo de las partículas que contienen CFA. Es posible usar perlas de barrera que son más pequeñas que las partículas que contienen CFA, por ejemplo, el tamaño de partícula promedio de las perlas de barrera es del 25 % menos en peso, medido por tamizado, que el tamaño de partícula promedio de las partículas que contienen CFA. Sin embargo, generalmente se prefiere que el tamaño de partícula promedio de las perlas de barrera sea aproximadamente igual o mayor que el tamaño de partícula promedio de las partículas que contienen CFA, medido de nuevo en peso basado en el tamizado. Más preferentemente, las perlas de barrera oscilan en tamaño de partícula promedio de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 veces el tamaño de partícula promedio de las partículas que contienen CFA, más preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 veces, e incluso más preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,5 veces el tamaño de partícula promedio de las partículas que contienen CFA.

En una realización preferida no solo tienen las perlas de barrera aproximadamente el mismo tamaño (aproximadamente 1 a aproximadamente 1,5 veces el tamaño) que el tamaño de partícula promedio de las partículas que contienen CFA, sino que también son de la misma forma y color que las partículas que contienen CFA. Esto dificulta que un adicto distinga las perlas de barrera de las partículas que contienen CFA, frustrando adicionalmente cualquier intento de abuso de esa mezcla o forma de dosificación.

Según la presente invención, las perlas de barrera tienen un tamaño que generalmente oscila de entre aproximadamente 180 micrómetros y aproximadamente 1800 micrómetros, más preferentemente entre aproximadamente 300 micrómetros y aproximadamente 1200 micrómetros, y lo más preferentemente entre aproximadamente 500 y aproximadamente 850 micrómetros. Esto significa que el tamaño de partícula promedio de las perlas de barrera, cuando se mide por tamizado y basándose en peso, se clasificará dentro de aquellos intervalos. En una realización preferida, sin embargo, el tamaño de partícula de las perlas de barrera es muy uniforme en términos de distribución, frecuentemente más uniforme que las partículas que contienen CFA. En una realización particular, las perlas de barrera se dimensionan de forma que al menos aproximadamente el 75 % de las perlas de barrera, en peso, se clasifique dentro de estos intervalos basándose en el tamizado.

Generalmente en mezclas, y en formas de dosificación también, de la presente invención, las perlas de barrera constituyen entre aproximadamente el 10 y aproximadamente el 90 por ciento en peso, más preferentemente entre aproximadamente el 30 y aproximadamente el 90 por ciento en peso de la mezcla o forma de dosificación, y lo más preferentemente entre aproximadamente el 60 y aproximadamente el 90 por ciento en peso de la mezcla o forma de dosificación. El equilibrio de la mezcla o forma de dosificación sería las partículas que contienen CFA y cualquier componente o excipiente adicional. Las partículas que contienen CFA pueden estar presentes en una cantidad de entre aproximadamente el 0,1 y aproximadamente el 90 % en peso de la forma de dosificación o mezcla.

En una realización, la relación de las perlas de barrera con respecto a las partículas protegidas (por ejemplo, partículas de liberación controlada, partículas resistentes a la trituración, partículas de sabor enmascarado) es de aproximadamente 10:90 a aproximadamente 75:25, más preferentemente de aproximadamente 75:25 a aproximadamente 90:10.

En otra realización, la relación de perlas de barrera con respecto a partículas de CFA (incluyendo partículas protegidas) es superior a 50:50 a aproximadamente 90:10, más preferentemente aproximadamente 55:45 a aproximadamente 85:15, e incluso más preferentemente de aproximadamente 60:40 a aproximadamente 85:15 en peso. En todavía otra realización, al menos aproximadamente el 66 % del colectivo de perlas de barrera y partículas de CFA está compuesto por perlas de barrera.

En otra realización, la mayoría del porcentaje en peso combinado de perlas de barrera y partículas de CFA son perlas de barrera que tienen un tamaño de partícula promedio, como se mide por tamizado, que es de hasta el 25 % inferior al tamaño de partícula promedio de las partículas de CFA a hasta el 50 % superior al mismo.

En otra realización, la mayoría del porcentaje en peso combinado de perlas de barrera y partículas de CFA son perlas de barrera y las partículas de CFA también incluyen al menos una característica o estructura de resistencia a la trituración adicional, tal como un gránulo o recubrimiento resistente a la trituración robusto.

Formas de dosificación de este aspecto de la invención pueden prepararse según el siguiente procedimiento. Para preparar la primera partícula de la composición de la invención, el principio farmacéuticamente activo puede mezclarse con polímeros en un granulador primero como una mezcla seca. Entonces, la disolución de polímero puede añadirse a la mezcla, y el procedimiento continúa mientras que se añade la disolución hasta que se logra la granulación. Los gránulos resultantes pueden secarse parcialmente hasta que se alcance la pérdida deseada del valor de secado para la formulación dada. Los gránulos pueden entonces molerse en un molino granular y luego secarse a una LOD, por ejemplo, inferior al 5 %.

A continuación, los gránulos pueden entonces recubrirse (por ejemplo, con etilcelulosa en disolución de etanol), con estearato de magnesio, en un lecho fluidizado por pulverización inferior hasta que se obtenga el nivel de recubrimiento deseado. Los gránulos pueden entonces mezclarse junto con la segunda partícula de grasa/cera (segunda partícula) y otros excipientes.

Aunque se requiere al menos un CFA, se contempla que también pueden usarse múltiples CFA. El "CFA", o componente farmacéutico activo, según la presente invención incluye materiales que pueden ser partículas, materiales de los que probablemente se abuse por personas, o de otro modo útiles en la presente invención. Tales principios activos pueden incluir componentes farmacéuticos sistémicamente distribuibles, vitaminas, minerales, suplementos dietéticos, además de fármacos no sistémicamente distribuibles. Una combinación o mezcla de cualquiera de lo anterior también se contempla por la presente invención. Los componentes farmacéuticos pueden incluir, sin limitación, antiácidos, analgésicos, estimulantes, somníferos, hipnóticos, antipiréticos, antimicrobianos, ansiolíticos, laxantes, antidepressivos, antidiuréticos, antiflatulantes, antiespasmódicos, antiinflamatorios, antibióticos, diuréticos, anorexígenos, antihistamínicos, antiasmáticos, antidiuréticos, antiflatulantes, agentes antimigrañosos, antiespasmódicos, sedantes, antihiperactivos, antihipertensivos, tranquilizantes, descongestionantes, inmunosupresores, antineoplásicos, antivirales, antiparasíticos, antifúngicos, antieméticos, antidepressivos, antiepilépticos, anestésicos locales, agentes vasoactivos, antiasmáticos, relajantes de músculos esqueléticos, fármacos para parkinsonismo, antipsicóticos, factores de crecimiento hepatopoyéticos, antihiperlipidémicos, anticoagulantes, fibrinolíticos, antitrombóticos, hormonas, proteínas terapéuticas y péptidos, antiarrítmicos, antianginosos, beta-bloqueantes y combinaciones de los mismos. También incluidos como CFA según la presente invención son los fármacos y principios farmacéuticamente activos descritos en Mantelle, patente de EE.UU. nº 5.234.957, en las columnas 18 a 21. En una realización según la presente invención, los CFA son preferentemente agentes farmacéuticos que tienen una alta probabilidad de abuso por personas. En otra realización preferida de la presente invención, el CFA es una medicación para el dolor tal como un analgésico narcótico o no narcótico como se enumera en las páginas THER-2 y THER-3 de The Merck Index, 13ª ed., publicado por Merck & Co., Inc., de Whitehouse Station, NJ, derecho de autor de 2001. Los analgésicos narcóticos incluyen, pero no se limitan a, analgésicos, calmantes, opioides tales como oxidodona, codeína, hidrocodona, morfina, hidromorfona, oximorfona, metadona, propoxifeno, meperidina, fentanilo, buprenorfina, butorfanol, dezocina, acetato de levometadilo, levorfanol, nalbufina, pentazocina, remifentanilo, sufentanilo, tramadol; estimulantes como anfetamina, metanfetamina, dexanfetamina, metilfenidato, dexmetilfenidato, pemolina; sedantes e hipnóticos que incluyen barbitúricos como amobarbital, aprobarbital, butabarbital, mefobarbital, fenobarbital, secobarbital; benzodiazepinas tales como alprazolam, clonazepam, diazepam, estazolam, flurazepam, halazepam, lorazepam, midazolam, quazepam, temazepam, triazolam, prazepam, oxazepam, otras clases de fármacos incluyen modafinilo y armodafinilo. Una CFA particularmente preferida es oxidodona.

Como se usa en esta divulgación, el término "vitamina" se refiere a sustancias orgánicas traza que se requieren en la dieta. Para los fines de la presente invención, la(s) vitamina(s) incluye(n), sin limitación, tiamina, riboflavina, ácido nicotínico, ácido pantoténico, piridoxina, biotina, ácido fólico, vitamina B12, ácido lipoico, ácido ascórbico, vitamina A, vitamina D, vitamina E y vitamina K. También se incluyen dentro del término vitamina las coenzimas de las mismas. Las coenzimas son formas químicas específicas de vitaminas. Las coenzimas que pueden ser útiles en la presente invención incluyen pirofosfatos de tiamina (TPP), mononucleótido de flavina (FMM), dinucleótido de flavina-adenina (FAD), dinucleótido de nicotinamida-adenina (AND), dinucleótido fosfato de nicotinamida-adenina (NADP), coenzima A (CoA), fosfato de piridoxal, biocitina, ácido tetrahidrofólico, coenzima B<sub>12</sub>, lipoil-lisina, 11-cis-retinal y 1,25-dihidroxicolecalciferol. El término vitamina(s) también incluye colina, carnitina, y alfa, beta y gamma carotenos.

Como se usa en esta divulgación, el término "mineral" se refiere a sustancias inorgánicas, metales y similares requeridos en la dieta humana. Así, el término "mineral" como se usa en el presente documento incluye, sin limitación, calcio, hierro, cinc, selenio, cobre, yodo, magnesio, fósforo, cromo y similares, y mezclas de los mismos.

El término "suplemento dietético" como se usa en el presente documento significa una sustancia que tiene un efecto nutricional apreciable cuando se administra en pequeñas cantidades. Los suplementos dietéticos incluyen, sin limitación, componentes tales como polen de abeja, salvado, germen de trigo, alga marina, aceite de hígado de bacalao, ginseng y aceites de pescado, aminoácidos, proteínas y mezclas de los mismos. Como se apreciará, los suplementos dietéticos pueden incorporar vitaminas y minerales.

Se contempla que la composición de la presente invención también puede incluir al menos otro componente que incluye, pero no se limita a, al menos otro CFA, agentes de enmascaramiento del sabor, cargas, cogránulos, disgregantes, aglutinantes, aromas, etc., que pueden co-molerse con el al menos un CFA, molerse por separado,

mezclarse, etc.

La cantidad de CFA en la composición puede variar enormemente y puede depender, entre otras cosas, del tipo y propiedades del CFA, la densidad, friabilidad, dureza, etc. del CFA, la afección que se pretende tratar, el tamaño de la partícula, el tamaño y naturaleza de la forma de dosificación que se pretende usar, si va a administrarse o no más de un CFA de la forma de dosificación, si la partícula que contiene CFA es o no un gránulo o incluye uno o más excipientes y similares. En términos de la proporción de la partícula no recubierta, es decir, CFA, que puede oscilar de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 90 % en peso de la partícula no recubierta o gránulo, y más preferentemente en una cantidad de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 60 % en peso, y lo más preferentemente en una cantidad de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 40 % en peso de la partícula no recubierta. En términos de la proporción de la partícula recubierta, es decir, recubrimiento RT, que puede oscilar de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 75 % en peso de la partícula recubierta, y más preferentemente en una cantidad de aproximadamente el 33 % a aproximadamente el 67 % en peso, y lo más preferentemente en una cantidad de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 60 % en peso de la partícula recubierta.

Como se usa con referencia a una vitamina o mineral, el término "cantidad eficaz" significa una cantidad de al menos aproximadamente el 10 % de la cantidad diaria recomendada ("CDR) en los Estados Unidos de ese componente particular para un paciente. Por ejemplo, si un componente previsto es vitamina C, entonces una cantidad eficaz de vitamina C incluiría una cantidad de vitamina C suficiente para proporcionar el 10 % o más de la CDR.

La cantidad de gránulos y/o partículas recubiertas dentro de una forma de dosificación puede variar enormemente y puede depender, entre otras cosas, del tipo y propiedades del CFA, la densidad, friabilidad, dureza, etc. de las partículas de CFA, la afección que se pretende tratar, la cantidad y tamaño de otros componentes, el tamaño de la partícula recubierta, la composición, contenido y cantidad de CFA en la partícula recubierta, el tamaño y naturaleza de la forma de dosificación, el número de formas de dosificación por dosis, si va a administrarse o no más de un CFA de la forma de dosificación, etc. Se prefiere que la forma de dosificación proporcione una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un CFA a un paciente en necesidad del mismo. Las partículas recubiertas están preferentemente presentes en una o más formas de dosificación en una cantidad suficiente para proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un CFA. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" es la cantidad o cantidad de un CFA o principio activo que es suficiente para provocar la respuesta terapéutica requerida o deseada, o en otras palabras, la cantidad que es suficiente para provocar una respuesta biológica apreciable cuando se administra a un paciente. La dosificación no necesita ser óptima, ni incluso proporcionar una cura o alivio sintomático. Generalmente, la cantidad total de partículas recubiertas para cualquier forma de dosificación individual es una cantidad que puede proporcionar entre aproximadamente 1 microgramo y aproximadamente 2 gramos de CFA por forma de dosificación, más preferentemente de aproximadamente 0,1 miligramo y aproximadamente 1 gramo de CFA por forma de dosificación, e incluso más preferentemente de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 800 miligramos por forma de dosificación. Las formas de dosificación pueden estar en cualquier tamaño y forma, pero preferentemente de un tamaño y forma para evitar la trituración o abuso.

Se contempla que las formas de dosificación resistentes a la trituración/resistentes al disolvente según la presente invención puedan prepararse de una cualquiera o cualquier combinación de los gránulos previamente desvelados y/o partículas recubiertas RT solas o también puedan incluir al menos otro componente o excipiente. El al menos otro componente o excipiente puede incluir, pero no se limita a, otros CFA, agentes de enmascaramiento del sabor, aglutinantes, cargas, azúcares, edulcorantes artificiales, polímeros, aromatizantes, agentes colorantes, lubricantes, deslizantes, bio- o muco-adhesivos, modificadores de la viscosidad, tensioactivos, tampones, disgregantes etc. La cantidad de uno cualquiera o más de estos componentes variará con la cantidad de recubrimiento RT (incluyendo etilcelulosa), polímeros adicionales, CFA, tamaño de partícula de CFA y forma de la forma de dosificación, forma de la forma de dosificación, cuántos componentes se usan, qué componentes se usan, el número de formas de dosificación que constituirán una dosis, la cantidad de CFA por dosis y similares. Cualquier combinación o cantidades se contemplan suficientes para permitir la creación de una forma de dosificación resistente a la trituración, resistente a disolventes que puede guardarse según la presente invención.

"Agente(s) de enmascaramiento del sabor" según la presente invención incluye(n) cualquier conocido por usarse como agentes de enmascaramiento del sabor en esta materia. Los agentes de enmascaramiento del sabor preferidos según la presente invención pueden incluir Eudragit E-100, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, Shellac, zeína, carbómeros, grasas, ceras, mono-, di-, tri-glicéridos de glicerol, Compritol, Precirol, Gelucire, poloxámeros, quitosanos modificados, carrageninas, acetato-trimelitato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, copolímeros de ácido metacrílico que incluyen Eudragit L 100, S 100, L30D-55, poli(acetato-ftalato de vinilo) (PVAP). Los agentes de enmascaramiento del sabor pueden usarse en cantidades convencionales y preferentemente en una cantidad de aproximadamente el 0 a aproximadamente el 50 % en peso de la forma de dosificación total, y más preferentemente en una cantidad de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 40 % en peso de la forma de dosificación total, y lo más preferentemente en una cantidad de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 30 % en peso de la forma de dosificación total.

Los aglutinantes pueden ser cualquier conocido por usarse como aglutinantes. Estos materiales se usan para añadir cohesividad a polvos y proporcionar el enlace necesario para formar gránulos que pueden comprimirse en

comprimidos duros que tienen resistencia mecánica aceptable para resistir el posterior procesamiento o transporte y manipulación. Algunos aglutinantes que pueden ser útiles en la presente invención incluyen goma arábica, tragacanto, gelatina, almidón (tanto modificado como sin modificar), materiales de celulosa tales como metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica, ácidos algínicos y sales de los mismos, silicato de magnesio y aluminio, polietilenglicol, goma guar, ácidos de polisacárido, bentonitas, azúcares, azúcares invertidos y similares, grasas, ceras, polivinilpirrolidona, polimetacrilato y otros polímeros acrílicos y basados en vinilo. Los aglutinantes pueden usarse en cantidades convencionales y preferentemente en una cantidad de aproximadamente el 0 en peso a aproximadamente el 50 y más preferentemente de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 10 por ciento en peso de la forma de dosificación total.

Las cargas pueden ser cualquier conocida por usarse como cargas. Algunas cargas que pueden ser útiles en la presente invención incluyen manitol, dextrosa, sorbitol, lactosa, sacarosa y carbonato cálcico. Las cargas pueden usarse en cantidades convencionales y preferentemente en una cantidad de aproximadamente 0 a aproximadamente 90, y más preferentemente de aproximadamente 10 y aproximadamente 50.

Un tipo particularmente preferido de carga que puede usarse es azúcares. Los azúcares que pueden usarse en la presente invención incluyen azúcar, alcoholes de azúcar, cetosas, sacáridos, polisacáridos, oligosacáridos y similares, además de celulosas y celulosas modificadas.

Los azúcares también pueden incluir azúcares de compresión directa y/o de compresión no directa. Azúcares de compresión no directa particularmente preferidos incluyen, sin limitación, dextrosa, manitol, sorbitol, trehalosa, lactosa y sacarosa. Por supuesto, estos azúcares generalmente existen como tanto un azúcar de compresión directa, es decir, un azúcar que se ha modificado para aumentar su compresibilidad y/o flujo, como un azúcar de compresión no directa que no tiene suficiente fluidez y/o compresibilidad para permitir que se use en procesamiento a alta velocidad y prensas de multicomprimidos sin ningún tipo de aumento tal como, sin limitación, un deslizante para aumentar el flujo, granulación para aumentar el flujo y/o compresibilidad y similares. Por supuesto, también pueden usarse técnicas como granulación para convertir algo que inicialmente tiene flujo suficiente y también compresibilidad para considerar un azúcar de compresión directa antes del procesamiento en un azúcar de compresión no directa. Ésta pueden medirse comprimiendo directamente comprimidos preparados solo a partir de un azúcar y comparando el flujo y la compresibilidad tanto antes como después del procesamiento. Si el flujo y/o compresibilidad se reducen después del procesamiento, es probable que el material se convierta en un azúcar de compresión no directa. Sin embargo, se apreciará que la reducción en propiedades es o no suficiente para requerir el aumento o procesamiento adicional antes de usar el azúcar en un procedimiento comercial dependerá de varios factores que incluyen la cantidad usada, el tipo de equipo de procesamiento usado y la formulación global. Generalmente, sin embargo, se requiere algún procesamiento o aumento adicional. Aunque no sea definitivo, algunas veces un azúcar de compresión no directa tendrá al menos aproximadamente el 90 % de sus partículas inferiores a aproximadamente 200 micrómetros, y más preferentemente el 80 % inferiores a aproximadamente 150 micrómetros.

La cantidad de azúcar total puede oscilar de aproximadamente 0 a aproximadamente 90. Más preferentemente, la cantidad de azúcar oscilará de aproximadamente 5 y aproximadamente 75, e incluso más preferentemente entre aproximadamente 10 y 50. Otros diluyentes de no hidrato de carbono y cargas que pueden usarse según la presente invención incluyen, por ejemplo, fosfato de calcio dibásico dihidratado o anhidro, trifosfato de calcio, carbonato cálcico, sulfato de calcio anhidro o hidratado y lactato de calcio trihidratado. Cuando se usan éstos están presentes en una cantidad que oscila del 0 a aproximadamente el 90, más preferentemente de aproximadamente el 5 y aproximadamente el 75 y lo más preferentemente de aproximadamente el 10 y aproximadamente el 50 % en peso de la forma de dosificación.

Los edulcorantes artificiales pueden ser cualquier conocido por usarse como edulcorantes artificiales. Algunos edulcorantes artificiales que pueden ser útiles en la presente invención incluyen sin limitación sacarina, aspartamo, sucralosa, neotamo y acesulfamo potásico. Los edulcorantes artificiales pueden usarse en cantidades convencionales, y preferentemente en una cantidad que oscila de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2.

Los aromatizantes pueden ser cualquier conocido por usarse como aromatizantes. Los aromatizantes que pueden ser útiles en la presente invención pueden incluir aceites aromáticos sintéticos y aromatizantes aromáticos y/o aceites naturales, extractos de plantas, hojas, flores, frutos, etc. y combinaciones de los mismos. Éstos pueden incluir aceite de canela, aceite de gualteria, aceites de menta, aceite de clavo, aceite de laurel, aceite de anís, eucalipto, aceite de tomillo, aceite de hoja de cedro, aceite de nuez moscada, aceite de salvia, aceite de almendras amargas y aceite de casia. También son útiles como aromatizantes vainilla, aceite de cítricos, que incluyen limón, naranja, banana, uva, lima y pomelo, y esencias frutales, que incluyen manzana, pera, albaricoque, fresa, frambuesa, cereza, ciruela, piña, melocotón, etc.

Los aromatizantes pueden usarse en cantidades convencionales, y preferentemente en una cantidad que oscila de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 3 % en peso de la forma de dosificación, y más preferentemente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 2,5 % en peso de la forma de dosificación, y lo más

preferentemente de aproximadamente el 0,25 % a aproximadamente el 2 % en peso de la forma de dosificación.

Los agentes colorantes pueden ser cualquier conocido por usarse como agente colorante. Agentes colorantes útiles en la presente invención pueden incluir dióxido de titanio, y colorantes adecuados para alimentos tales como aquellos conocidos como colorantes F.D.& C. y agentes colorantes naturales tales como extracto de piel de uva, polvo de rojo de remolacha, beta-caroteno, onoto, carmín, cúrcuma, pimentón, etc. Los agentes colorantes pueden usarse en cantidades convencionales, y preferentemente en una cantidad que oscila de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 1 % en peso de la forma de dosificación.

Los lubricantes pueden ser cualquier conocido por usarse como lubricante. Los lubricantes que pueden ser útiles en la presente invención pueden incluir lubricantes intrínsecos o extrínsecos. Los lubricantes intrínsecos pueden incluir sales de magnesio, calcio, cinc de ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados y parcialmente hidrogenados, grasas animales, polietilenglicol, monoestearato de polioxietileno, talco, aceites minerales ligeros, benzoato de sodio, laurilsulfato de sodio, óxido de magnesio y similares. Los lubricantes pueden usarse en cantidades convencionales, y preferentemente en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % en peso de la forma de dosificación, más preferentemente de aproximadamente el 0,25 a aproximadamente el 2,5 y lo más preferentemente del 0,5 al 2 %.

Los modificadores de la viscosidad pueden ser cualquier conocido por usarse como modificador de la viscosidad. Algunos modificadores de la viscosidad que pueden ser útiles en la presente invención incluyen, sin limitación, alginato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxietilcelulosa (HEC), carboximetilcelulosa sódica (CMC sódica), polivinilpirrolidona (PVP), harina de konjac, carragenina, goma xantana, otros polímeros hidrófilos, o mezclas de los mismos. Los modificadores de la viscosidad pueden usarse en cantidades convencionales y preferentemente en una cantidad de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 40, y más preferentemente en una cantidad de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 20 en peso de la forma de dosificación.

Los tensioactivos pueden ser cualquier conocido por usarse como tensioactivos. Algunos tensioactivos que pueden ser útiles en la presente invención incluyen, sin limitación, diversas calidades de los siguientes productos comerciales: Arlacel®, Tween®, Capmul®, Centrophase®, Cremophor®, Labrafac®, Labrafil®, Labrasol®, Myverol®, Tagat®, y cualquier alcohol de cadena corta y media no tóxica. Los tensioactivos pueden usarse en cantidades convencionales y preferentemente en una cantidad de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 5, y más preferentemente en una cantidad de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 2 en peso de la forma de dosificación.

Los tampones pueden ser cualquier conocido por usarse como tampón. Algunos tampones que pueden ser útiles en la presente invención incluyen cualquier ácido débil o base débil o, preferentemente, cualquier sistema de tampones que no sea perjudicial para la mucosa gastrointestinal. Éstos incluyen, pero no se limitan a, carbonato sódico, carbonato de potasio, carbonato de potasio, hidrogenofosfato de disodio, dihidrogenofosfato de sodio, y las sales de potasio equivalentes. Los tampones pueden usarse en cantidades convencionales y preferentemente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10, y más preferentemente en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 en peso de la forma de dosificación.

Los disgregantes que pueden usarse incluyen almidón, celulosa, almidón modificado, celulosa microcristalina, ácido algínico, arcillas, veegum y superdisgregantes que incluyen, sin limitación, PVP reticulada, sales de croscarmelosa tales como croscarmelosa sódica, derivados de almidón como glicolato sódico de almidón.

Si se usan tales superdisgregantes, se encuentran tradicionalmente en una cantidad de entre aproximadamente el 1 y aproximadamente el 20 %, más preferentemente entre aproximadamente el 2 y aproximadamente el 10 %, y lo más preferentemente entre aproximadamente el 2 y aproximadamente el 5 % en peso de la forma de dosificación acabada. Además de, en lugar de cualquier porción de, o en lugar de cualquier superdisgregante, las formas de dosificación según la presente invención pueden incluir al menos un par efervescente o disgregante.

Los pares efervescentes se preparan a partir de una reacción de una fuente de ácido soluble y un carbonato o bicarbonato de metal. Las fuentes de ácido o ácido pueden ser cualquiera que sea seguro para consumo humano y pueden incluir generalmente ácidos alimentarios, anhídridos de ácido y sales de ácido. Los ácidos alimentarios incluyen ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido fumárico, ácido adípico y ácidos succínicos etc. Debido a que estos ácidos son directamente ingeridos, su solubilidad general en agua es menos importante de la que sería si las formulaciones de comprimido efervescente de la presente invención tuvieran previsto disolverse en un vaso de agua. También pueden usarse anhídridos de ácido y sales de ácido de los ácidos anteriormente descritos. Las sales de ácido pueden incluir dihidrogenofosfato de sodio, dihidrogenopirofosfato de disodio, sales de citrato ácido y sulfito ácido de sodio.

Las fuentes de carbonato incluyen sales de carbonato y bicarbonato sólido seco tales como bicarbonato sódico, carbonato sódico, bicarbonato potásico y carbonato de potasio, carbonato de magnesio y sesquicarbonato de sodio, glicinacarbonato de sodio, carbonato de L-lisina, carbonato de arginina y carbonato cálcico amorfo. Estos pares efervescentes pueden proporcionarse en una cantidad de entre aproximadamente el 3 % y aproximadamente el 50 % en peso de la forma de dosificación, más preferentemente entre aproximadamente el 3 % y aproximadamente el

25 % en peso.

Ejemplos no limitantes de tales agentes de disgregación no efervescentes incluyen: celulosa microcristalina, almidones, almidón de maíz, almidón de patata y almidones modificados de los mismos, arcillas tales como bentonita, alginatos, gomas tales como agar, guar, semilla de algarroba, karaya, pectina y tragacanto. Estos disgregantes pueden comprender hasta aproximadamente el 20 por ciento en peso y preferentemente entre aproximadamente el 2 % y aproximadamente el 10 % del peso total de la forma de dosificación.

Si se desea, la forma de dosificación también puede contener cantidades menores de sustancias no tóxicas tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes de tamponamiento del pH y similares, por ejemplo, acetato sódico, monolaurato de sorbitano, trietanolamina, acetato sódico, oleato de trietanolamina, laurilsulfato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio, ésteres de polioxietilensorbitano de ácidos grasos.

Una mezcla según esta presente invención es una combinación de partículas que contienen CFA, con o sin otros excipientes u otras partículas. Es frecuentemente, pero no exclusivamente, un material a granel. Una "forma de dosificación" según la presente invención es un comprimido, cápsula, comprimido oblongo, sobre, polvo u otro sólido conocido para la administración de medicinas por vía oral. Se prepara generalmente a partir de una mezcla como se define en el presente documento y tanto se forma (como en un comprimido) como se envasa (como en una cápsula, polvo, o sobre) en una forma para su uso por un doctor o paciente para administración. Un comprimido puede ser un comprimido similar a ALKA-SELTZER<sup>®</sup> que se añade gota a gota a un vaso de un líquido y se disuelve antes de la ingestión, una forma de dosificación que es por vía oral desintegrable/disoluble sobre la lengua de un paciente, una forma de dosificación que va a administrarse gingivalmente, bucalmente o sublingualmente, o una forma de dosificación tradicional que va a tragarse como una dispersión, suspensión o suspensión. Una forma de dosificación desintegrable/disoluble por vía oral es una que se dispone sobre la lengua y que se disuelve/disgrega en la boca generalmente en aproximadamente 90 segundos o menos, más frecuentemente en aproximadamente 60 segundos o menos. A partir de ahí, la suspensión resultante, disolución o suspensión se traga. En formas de dosificación bucal, gingival y sublingual, el principio activo se transfiere normalmente a través de la mucosa oral. Una forma de dosificación podría prepararse dosificando polvo o núcleos enjuagados en una cápsula de gelatina dura para ingestión oral o también se contempla que se proporcione como un polvo para ser tomado directamente, para ser rociado sobre la comida o mezclado con una bebida antes de la ingestión.

Las formas de dosificación como se contemplan por la presente invención pueden proporcionarse en un intervalo de formas y tamaños. En una realización preferida, la forma de dosificación está en un tamaño que puede administrarse por vía oral y proporciona una cantidad terapéutica del CFA en su interior. Generalmente, tales formas de dosificación serán inferiores a 1,5 pulgadas (3,8 cm) en una dirección cualquiera, más preferentemente inferiores a 1 pulgada (2,5 cm) y lo más preferentemente inferiores a 0,75 pulgadas (1,9 cm). Las formas incluyen, pero no se limitan a, redonda con cara tanto plana como convexa, forma de cápsula (comprimidos oblongos), forma de diamante, triangular, rectangular, hexagonal, pentagonal, con forma de corazón, comprimidos con formas de animales como conejos, elefantes, etc. Las formas de dosificación pueden ser de cualquier tamaño y forma, pero es preferible de un tamaño y forma para evitar la trituración o abuso.

La frecuencia de dosificación depende de diversos factores que incluyen la cantidad de principio activo presente en la forma de dosificación, el tamaño de la forma de dosificación, el peso del paciente, la afección del paciente, efectos secundarios del principio activo, etc. Se contempla administración de múltiples formas de dosificación y múltiple frecuencia de dosificación dependiendo de los factores anteriores, además de la duración de la afección del paciente, cuánto tiempo permanece el principio activo en un sistema del paciente, etc.

En el presente documento también se desvelan procedimientos de preparación de las partículas recubiertas RT descritas en el presente documento. Como se contempla por la presente invención, las partículas de CFA y alternativamente al menos otro componente se combinan con un disolvente o una disolución de aglutinante para formar gránulos húmedos. Los gránulos húmedos se muelen posteriormente y se secan a un tamaño de partícula promedio preferido de aproximadamente 100 a 600, y más preferentemente aproximadamente 150 a 500, y lo más preferentemente aproximadamente 200 a aproximadamente 400. En otra realización preferida, las partículas que contienen CFA formadas tienen preferentemente una distribución del tamaño de partícula en la que no más de aproximadamente el 10 % son inferiores a 50 micrómetros, y no más del 10 % son superiores a 700 micrómetros. Por supuesto, podrían descartarse residuos de tamizado superiores e inferiores. Una vez el CFA o partículas que contienen CFA han obtenido el tamaño de partícula deseado, se recubre con uno o más recubrimientos RT mediante un procedimiento de recubrimiento convencional. Este procedimiento puede incluir pulverización, inmersión, humedecimiento en un lecho fluidizado, etc., para lograr un espesor de recubrimiento seleccionado. También pueden usarse otros recubrimientos sobre, debajo o entre el (los) recubrimiento(s) RT. Una vez recubierta, la partícula recubierta se deja endurecer/secar de manera que se almacene y/o se use en un producto final.

En el presente documento también se desvelan procedimientos de preparación de formas de dosificación que incluyen al menos un gránulo que incluye gránulo húmedo y/o partícula recubierta RT como se describe en el presente documento. La forma de dosificación desvelada en el presente documento puede ser un comprimido preparado por compresión directa en el que las partículas de CFA (gránulos o partículas recubiertas RT) se combinan con al menos otro componente. También pueden mezclarse con una segunda partícula similar a

grasa/cera como se describe en el presente documento. La combinación se punzona con punzones de acero para formar el tamaño y forma de comprimido deseados. La dureza puede oscilar de 10-200 Newtons, más preferentemente 20-150 Newtons y la friabilidad debe ser inferior al 2 %, preferentemente inferior al 1 %. En el presente documento también se desvela una forma de dosificación que es una cápsula que puede envasarse seca. Esta forma se prepara envasando las partículas recubiertas RT y opcionalmente al menos otro componente en una cápsula de gelatina.

Los comprimidos de otra realización de la invención tienen frecuentemente una dureza de aproximadamente 20 Newtons o menos, más preferentemente aproximadamente 10 y aproximadamente 20 Newtons y una friabilidad superior al 2 % como se mide por el procedimiento U.S.P. a partir de la fecha de presentación. Preferentemente, estos comprimidos pueden disgregarse/disolverse rápidamente en la boca de un paciente en aproximadamente 60 segundos o menos, más preferentemente aproximadamente 30 segundos o menos, como se ha descrito anteriormente, de forma que las partículas que contienen CFA puedan ser tragadas como una dispersión, suspensión o lodo.

Los comprimidos pueden fabricarse tanto por compresión directa, granulación en húmedo, granulación en seco o cualquier otra técnica de fabricación de comprimidos. Véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. nº 5.178.878, 5.223.264 y 6.024.981.

En otro aspecto, la presente invención comprende una forma de dosificación resistente al abuso según la presente invención y uno o más indicios que indican que es resistente al abuso. En una realización, la propia forma de dosificación incluye los indicios. Los indicios podrían ser, por ejemplo, una o más letras tales como "RA", una o más palabras tales como "abuso" y/o "resistente" o una imagen o símbolo. Éstos pueden imprimirse sobre la superficie de la forma de dosificación, incrustarse como un bajorrelieve o como una estructura elevada. En su lugar, o además, las formas de dosificación resistentes al abuso de la presente invención pueden envasarse en uno o más envases alveolados, o en recipientes que pueden abrirse y volver a cerrarse de múltiples comprimidos tales como un frasco. El envase, o cualquier etiqueta de producto asociada o prospecto, también podría incluir una o más letras, palabras, imágenes o símbolos que indicaran que las formas de dosificación son resistentes al abuso.

Tales indicios proporcionarían ayuda adicional en reducir el abuso de varias formas. En primer lugar, un paciente que está informado de la característica resistente al abuso e insiste en otra forma del fármaco podría alertar a un farmacéutico de que el paciente podría tener un problema. Segundo, el conocimiento de que las formas de dosificación son resistentes al abuso podría reducir su robo o su reventa ilegal, ya que serían menos deseables para los adictos.

## EJEMPLOS

### Ejemplo 1

La presente invención puede ilustrarse produciendo partículas recubiertas RT con gránulos húmedos como partículas de CFA.

Tabla 1 - Formulación de gránulos

Componente	% (w/w)
Oxycodona Hidroclorido	27,8
Hydroxypropyl methylcelulosa 844	46,3
Ethylcelulosa	25,9

Tabla 2 - Formulación de gránulos recubiertos

Componente	% (w/w)
Gránulos de Oxycodona	50,0
Ethylcelulosa	33,3
Esterato de Magnesio	16,7

Los gránulos se fabricaron en un granulador de alto cizallamiento en el que clorhidrato de oxycodona, HPMC 844 y 71 % de la cantidad total de etilcelulosa se mezclaron en seco durante 2 minutos. Entonces se añadió lentamente una disolución hidro-etanólica al 10 % (30:70) de etilcelulosa mientras que se mantenían las velocidades de las hélices y cuchillas del granulador a valores preseleccionados para proporcionar suficiente cizallamiento para la formación y crecimiento de gránulos. La adición de disolución continuó hasta que se realizó el porcentaje anteriormente mencionado de etilcelulosa. Los gránulos se secaron posteriormente en un lecho fluidizado a un nivel que los hizo adecuados para la molienda. Entonces, los gránulos se molieron en un Granumill y finalmente se secaron.

Entonces, los gránulos preparados se recubrieron en un lecho fluidizado por pulverización inferior usando una suspensión alcohólica al 15 % de etilcelulosa y estearato de magnesio (2:1). El tamaño de partícula promedio se determinó por un procedimiento de agitación en tamiz y se igualó a aproximadamente 630 micrómetros. Éste es el diámetro medio geométrico, el número 630 se obtuvo representando manualmente el % de frecuencia acumulada contra el tamaño de partícula en un papel de probabilidad logarítmica. Se probó el perfil de disolución de estos gránulos recubiertos (Figura 1).

Se trituraron tres alícuotas de una muestra usando un mortero y pistilo, la trituración en 12 golpes circulares del pistilo. Las alícuotas se reunieron y luego se dividieron y se probaron para disolución en 500 ml de medio (HCl 0,1 N). En momentos de tiempo específicos se sacaron alícuotas de 5 ml de cada recipiente y se analizaron por HPLC frente a un patrón. Los resultados se muestran en la Figura 1 para las partículas recubiertas sin triturar y la Figura 2 para las partículas recubiertas "trituradas" y en ambas representaciones los cuadrados oscuros indican los puntos de datos medidos.

#### Ejemplo 2

Se emplearon de nuevo los procedimientos de preparación de partículas recubiertas descritos anteriormente en el Ejemplo 1, excepto que la formulación se recubrió con la dispersión de EC acuosa.

Tabla 3 - Formulación de gránulos

Componente	% (w/w)
Oxycodona Hidroclorido	27,8
Hydroxypropyl methylcelulosa 844	46,3
Ethylcelulosa	25,9

Tabla 4 - Formulación de gránulos recubiertos

Componente	% (w/w)
Gránulos de Oxycodona	50,0
Surelease® (25% Solid)	50,0

El recubrimiento usado fue una dispersión acuosa SURELEASE (dispersión acuosa comercial de EC de Colorcon Manufacturer Lote nº 1N509251). Los resultados de disolución de partículas sin triturar (Figura 1) y trituradas (Figura 2) del recubrimiento acuoso se muestran en representaciones usando diamantes que indican los puntos de datos medidos.

#### Ejemplo 3

Tabla 5 - Formulación de gránulos

Componente	% (w/w)
Oxycodona Hidroclorido	46,1
Hydroxypropyl methylcelulosa 844	36,9
Ethylcelulosa	17,0

Tabla 6 - Formulación de gránulos recubiertos

Componente	% (w/w)
Gránulos de Oxycodona	50,0
Ethylcelulosa	33,3
Esterato de Magnesio	16,6

Puede usarse el mismo procedimiento de fabricación que se usa en el Ejemplo 1, excepto que solo el 54 % de EC se mezcla en seco con otros componentes en lugar del 71 %.

#### Ejemplo 4

Tabla 7 - Formulación de gránulos

Componente	% (w/w)
Oxycodona Hidroclorido	46,1
Hydroxypropyl methylcelulosa 844	36,9
Ethylcelulosa	17,0

Tabla 8 - Formulación de gránulos recubiertos

Componente	% (w/w)
Gránulos deOxycodona	50,0
Ethylcelulosa	32,3
Lutrol F127	1,6
Esterato de Magnesio	16,1

Puede usarse el mismo procedimiento de fabricación que se usa en el Ejemplo 1, excepto que solo el 54 % de EC se mezcla en seco con otros componentes (en lugar del 71). La dispersión de recubrimiento también contuvo EC y aditivos, concretamente: relación de estearato de magnesio: Lutrol: etanol de 10:5:0,5:84,5.

## Ejemplo 5

Tabla 9 - Formulación de gránulos

Componente	% (w/w)
Oxycodona Hidroclorido	65,6
Hydroxypropyl methylcelulosa 844	22,5
Ethylcelulosa	11,9

Tabla 10 - Formulación de gránulos recubiertos

Componente	% (w/w)
Gránulos deOxycodona	50,0
Ethylcelulosa	33,3
Esterato de Magnesio	16,7

Aquí se empleó el mismo procedimiento de fabricación usado en el Ejemplo 1, excepto que solo el 47 % de EC se mezcló en seco con otros componentes en lugar del 71 % en el núcleo de gránulo. Las Figuras 3 y 4 proporcionan perfiles de disolución en HCl 0,1 N para el 50 % de gránulos recubiertos con diferentes niveles de polímeros en la porción de gránulos del gránulo recubierto. La Figura 3 ilustra una comparación entre los perfiles de disolución de los gránulos en el Ejemplo 1, que contuvieron aproximadamente 72,2 % de polímero, recubiertos en un recubrimiento de EC basado en etanol, con las partículas recubiertas producidas según este ejemplo (Ejemplo 5) en las que el gránulo (el gránulo sin recubrir) contuvo aproximadamente el 34,4 % de polímero, recubierto con el mismo recubrimiento de EC basado en etanólico. La Figura 4 demuestra los perfiles de disolución de los mismos materiales después de haberse triturado como se describe en el Ejemplo 1. En la Figura 3, los triángulos sin sombreado representan los datos representados para el gránulo del Ejemplo 1 y los diamantes sombreados el gránulo recubierto del Ejemplo 5. En la Figura 4, los diamantes sombreados proporcionan los datos para el gránulo recubierto del Ejemplo 1 y los asteriscos proporcionan los datos para el gránulo recubierto del Ejemplo 5. Se observará de la Figura 4 que el mayor nivel de polímero contenido en el núcleo (72,2 % a diferencia del 34,4 %) proporcionó resistencia a la trituración relativamente mejor.

## Ejemplo 6

Aquí se empleó el mismo procedimiento de fabricación que en el Ejemplo 1, excepto que aquí las partículas de CFA se mezclaron con perlas de barrera como se trata en el presente documento.

Tabla 11 - Formulación de gránulos

Componente	% (w/w)
Oxycodona Hidroclorido	27,8
Hydroxypropyl methylcelulosa 844	46,3
Ethylcelulosa	25,9

Tabla 12 - Formulación de gránulos recubiertos

Componente	% (w/w)
Gránulos de Oxycodona	50,00
Ethylcelulosa	33,33
Esterato de Magnesio	16,67

Entonces, los gránulos recubiertos y las perlas de barrera se mezclan en diferentes proporciones. Se usaron partículas de celulosa microcristalina comercialmente disponibles como Celphere CP-507. Específicamente, las partículas recubiertas se mezclaron con CP-507 a 25:75, 50:50 y 75:25. La información de tamaño publicada para CP-507 fue de al menos de aproximadamente el 75 % dentro del intervalo de 500-710 micrómetros. Las mezclas se sometieron a estrés mecánico usando mortero de porcelana de 130 mm de DE y pistilo de 1 libra (0,45 kg). En resumen, las mezclas se sometieron a 12 golpes con el pistilo incluyendo cada golpe un movimiento de machacado seguido de un movimiento abrasivo en círculo completo horizontal. La liberación de oxycodona de los gránulos estresados se midió en el aparato de disolución de la USP 2 usando HCl 0,1 N como medio de liberación. Los perfiles de liberación de mezclas no estresadas, además de estresadas, de gránulos recubiertos de oxycodona y Celphere se presentan en la Figura 5.

Obsérvese que a la relación 75:25 de perla de barrera:partícula de CFA se obtuvo protección adicional contra el estrés. En otros casos se diferenciará la relación necesaria para proporcionar protección adicional cuando se comparó con una formulación sin perlas de barrera. También es importante observar que esta mejora se realizó usando partículas protegidas que se diseñaron por sí mismas para ser resistente a la trituración. De hecho, se ha encontrado que los gránulos hechos con ciertas celulosas de una disolución acuosa/alcohólica como aglutinante proporcionan resistencia a la trituración cuando se comparan con un gránulo idéntico hecho usando agua sin alcohol como aglutinante. Similarmente, se ha encontrado que una partícula recubierta con una celulosa de una disolución acuosa/ alcohólica proporciona independientemente resistencia a la trituración cuando se compara con una partícula idénticamente recubierta preparada usando agua sin alcohol para el recubrimiento. Ambos de estos descubrimientos son el objeto de solicitudes de patente simultáneamente presentadas. Así, el ejemplo demuestra que pueden obtenerse mejoras resultantes del uso de perlas de barrera incluso cuando se combinan con otra tecnología resistente a la trituración. De hecho, la mejora se realizó aquí incluso si el tamaño de partícula promedio de las perlas de barrera se consideró que era inferior al de las partículas protegidas.

#### Ejemplo 7

Los gránulos de oxycodona recubiertos descritos en el Ejemplo 6 anteriormente también se mezclaron en una mezcla 50:50 con gránulos de isomalta fabricados en granulador de lecho fluidizado como perlas de barrera. La mezcla de gránulos se estresó en un mortero y pistilo como se describe en el Ejemplo 6 anteriormente. Los perfiles de liberación de mezclas no estresadas, además de estresadas, de gránulos recubiertos de oxycodona y gránulos de isomalta se presentan en la Figura 6.

#### Ejemplo 9

Los gránulos pueden fabricarse usando un granulador de alto cizallamiento en el que el clorhidrato de oxycodona, hidroximetilcelulosa HPMC 844, y de aproximadamente el 47 % a aproximadamente el 54 % de la cantidad total de etilcelulosa que iba a usarse, se mezclan en seco durante un periodo de 2 minutos. Entonces, puede añadirse lentamente una disolución hidro-etanólica al 10 % (30:70) de etilcelulosa mientras que se mantienen las velocidades de las hélices y cuchillas del granulador a valores preseleccionados suficientes para proporcionar cizallamiento para la formación y crecimiento de gránulos. La disolución puede añadirse hasta que se obtenga el porcentaje deseado de etilcelulosa. Los gránulos pueden entonces secarse en un lecho fluidizado a un nivel que los hace adecuados para la molienda. Entonces, los gránulos pueden molerse en un molino y secarse.

La siguiente composición de gránulos sin recubrir se preparó usando un procedimiento similar al descrito anteriormente en este documento y usando 54 % de la cantidad total de etilcelulosa:

Tabla 16 - Gránulo de oxycodona sin recubrir

Ingrediente	Cantidad % (w/w)
Oxycodona HCl	46,1
Hydroxypropyl methylcelulosa (HPMC)	36,9
Ethylcelulosa	17,0
<b>TOTAL</b>	<b>100,0</b>

Los gránulos preparados pueden entonces recubrirse en un lecho fluidizado por pulverización inferior usando una suspensión alcohólica al 15 % de etilcelulosa y estearato de magnesio (2:1). Después del recubrimiento, aproximadamente el 40 % de los gránulos recubiertos basados en peso pueden estar compuestos de los materiales de recubrimiento. Usando este procedimiento se preparó la siguiente formulación de gránulos recubiertos:

Tabla 17 - Gránulo de oxycodona recubierto

Ingrediente	Cantidad % (w/w)
Gránulos de Oxycodona (oxycodona HCl, HPMC, ethylcelulosa de <b>Tabla 16</b> )	60,00
Ethylcelulosa	26,67
Esterato de Magnesio	13,33
<b>TOTAL</b>	<b>100,0</b>

## Ejemplo 10

Los gránulos recubiertos preparados como se describe en el presente documento anteriormente pueden formarse en forma de dosificación sólida, por ejemplo, comprimido. Los gránulos recubiertos pueden mezclarse con EMCOMPRESS (fosfato de calcio dibásico deshidratado), lactosa (FAST-FLO, secada por pulverización), COMPRITOL ATO 888 (behenato de glicerilo) en una mezcladora en V durante un periodo de aproximadamente 30 minutos. La mezcla combinada puede entonces comprimirse en una prensa de comprimidos rotatoria para formar comprimidos. El peso del comprimido puede variar de aproximadamente 110 mg para un comprimido de 10 mg de principio activo de HCl de oxycodona a aproximadamente 880 mg para un comprimido de 80 mg de HCl de oxycodona. El siguiente comprimido se preparó usando este procedimiento:

Tabla 18 - Formulación de comprimidos de HCl de oxycodona (10 mg)

Componente	Cantidad % (w/w)	Cantidad (mg)
Gránulos de Oxycodona recubiertos ( <b>Tabla 17</b> )	38,82	42,70
EMCOMPRESS	33,18	36,50
Lactosa	23,00	25,30
COMPRITOL (glyceryl behenato)	5,00	5,50
<b>TOTAL</b>	<b>100,0</b>	<b>110,00 mg</b>

Los cálculos anteriores explican el hecho de que la actual potencia de los gránulos recubiertos preparados fuera inferior a la cantidad teórica. Así, 110,00 mg del comprimido preparado contuvieron 10 mg de HCl de oxycodona.

Pueden emplearse diversas formas y tamaños de comprimidos con la invención. Además, puede usarse el mismo procedimiento anterior, excepto que la segunda partícula grasa/cera con un bajo punto de fusión se funde y vierte en una vaina de cápsula y se combina, o pre-combina, y la suspensión puede entonces verterse en una vaina de cápsula.

## Ejemplo 11

Comprimidos de 10 mg de HCl de oxycodona preparados según la invención se disolvieron en dos medios de disolución: medio de ácido/agua (normal) y medio de agua/alcohol (alcohol) con el fin de medir el porcentaje de principio activo liberado con el tiempo y comparar los resultados.

Usando comprimidos preparados usando la composición que contiene 10 mg de oxycodona preparada según el Ejemplo 10 con la formulación de la Tabla 18 se midió la disolución normal del principio activo en el medio de disolución. A partir de 500 ml de HCl 0,1 N (en agua) como medio de liberación (disolución) a una temperatura de 37 °C en un aparato de disolución USP (2 paletas a una tasa de 50 rpm), los gránulos (equivalentes a 10 mg de HCl de oxycodona) se añadieron al medio de disolución. Las muestras se extrajeron a intervalos de 5 min, 15 min, 30 min, 45 min, 60 min, 120 min. Cada muestra se probó para contenido de oxycodona solubilizada usando procedimiento de HPLC, y los valores se describieron en términos de porcentaje y se representaron contra el tiempo para establecer perfiles de liberación. Los datos aparecen en la siguiente tabla:

Tabla 19 - Porcentaje (%) de oxycodona liberada por tiempo en medio de disolución de HCl/agua

Tiempo	Porcentaje (%) Liberación de Oxycodona HCl
0	0
5	2
15	10
30	22
45	33
60	44
120	82

Los datos de disolución normal como se representan aparecen en la Figura 7.

La disolución normal se comparó con condiciones de disolución representativas de abuso por absorción rápida acelerada por disolvente (alcohol) y conducta de alteración. Se repitió el procedimiento anterior, excepto que el medio de disolución sólido contuvo agua:etanol en la relación de volumen 60:40 simulando una combinación del comprimido con alcohol. Se tomaron muestras a intervalos de 5, 15, 30, 45, 60 y 120 minutos, y se midieron de nuevo para contenido de oxycodona. Los resultados se representaron contra el tiempo y aparecen en la siguiente tabla:

Tabla 20 - Porcentaje (%) de oxycodona liberada por tiempo en medio de disolución de alcohol y agua

Tiempo	Porcentaje (%) Liberación de Oxycodona HCl
0	0
5	0
15	0
30	14
45	22
60	32
120	60

Los datos como se representan aparecen en el diagrama de la Figura 7 (perfiles de disolución).

Como puede apreciarse de la figura, la capacidad para acelerar la liberación de principios activos (por ejemplo, HCl de oxycodona) de formas de dosificación en comprimido preparadas según la invención, usando alcohol como disolvente, es limitada. Las cantidades medidas de liberación de activo de oxycodona en medio de disolución que contiene alcohol es comparable a la cantidad medida en el medio de disolución que contiene agua ácida (normal).

Ejemplo 12

La siguiente composición de gránulos sin recubrir se preparó usando un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 9 y usando 54 % de la cantidad total de etilcelulosa:

Tabla 21 - Gránulo de oxycodona sin recubrir

Ingrediente	Cantidad % (w/w)
Oxycodona HCl	65,61
Hydroxypropyl methylcelulosa (HPMC)	22,49
Ethylcelulosa	11,90
<b>TOTAL</b>	<b>100,0</b>

La siguiente composición de gránulos recubiertos se preparó usando un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 9:

Tabla 22 - Gránulo de oxycodona recubierto

Ingrediente	Cantidad % (w/w)
Gránulos de Oxycodona (oxycodona HCl, HPMC, ethylcelulosa de la <b>Tabla 21</b> )	50,00
Ethylcelulosa	33,33
Esterato de Magnesio	26,67
<b>TOTAL</b>	<b>100,0</b>

La siguiente formulación se preparó usando un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 10:

5

Tabla 23 - Formulación de comprimidos de HCl de oxycodona (80 mg)

10

15

Ingrediente	Cantidad % (w/w)	Cantidad (mg)
Gránulos de Oxycodona recubiertos (Tabla 22)	39,02	243,90
EMCOMPRESS	30,59	191,20
Lactosa	20,38	127,40
COMPRITOL (glyceryl behenato)	10,00	62,50
<b>TOTAL</b>	<b>100,0</b>	<b>625,00 mg</b>

### Ejemplo 13

20

Comprimidos de 80 mg de HCl de oxycodona preparados según la invención y como se formulan en la Tabla 23 se disolvieron en dos medio de disolución: medio de ácido/agua (normal) y medio de agua/alcohol (alcohol) con el fin de medir el porcentaje de principio activo liberado con el tiempo y comparar los resultados.

25

30

Usando comprimidos preparados usando la composición que contiene 80 mg de oxycodona preparada según el Ejemplo 12 con la formulación de la Tabla 23 se midió la disolución normal del principio activo en medio de disolución. A partir de 500 ml de HCl 0,1 N (en agua) como medio de liberación (disolución) a una temperatura de 37 °C en un aparato de disolución USP (2 paletas a una tasa de 50 rpm), gránulos (equivalentes a 80 mg de HCl de oxycodona) se añadieron al medio de disolución. Se extrajeron muestras a intervalos de 5 min, 15 min, 30 min, 45 min, 60 min, 120 min. Cada muestra se probó para contenido de oxycodona solubilizada usando procedimiento de HPLC, y los valores se describieron en términos de porcentaje y se representaron contra el tiempo para establecer perfiles de liberación. Los datos aparecen en la siguiente tabla:

Tabla 24 - Porcentaje (%) de oxycodona liberada por tiempo en medio de disolución de ácido/agua

35

40

Tiempo	Porcentaje (%) Liberación de Oxycodona HCl
0	0
5	1
15	2
30	4
45	6
60	8
120	18

45

Los datos de disolución normales como se representan aparecen en la Figura 8.

50

Se comparó la disolución normal con condiciones de disolución representativas de abuso por absorción rápida acelerada por disolvente (alcohol) y conducta de alteración. Se repitió el procedimiento anterior, excepto que el medio de disolución contuvo agua:etanol en la relación de volumen 60:40 simulando una combinación del comprimido con alcohol. Se tomaron muestras a intervalos de 5, 15, 30, 45, 60 y 120 minutos, y se midieron de nuevo para contenido de oxycodona. Los resultados se representaron contra el tiempo y aparecen en la siguiente tabla:

55

Tabla 25 - Porcentaje (%) de oxycodona liberada por tiempo en medio de disolución de agua/alcohol

60

Tiempo	Porcentaje (%) Liberación de Oxycodona HCl
0	0
5	0
15	2
30	6
45	10
60	15
120	27

65

Los datos de disolución de alcohol como se representan aparecen en la Figura 8. Como puede apreciarse del diagrama de la Figura 8, la capacidad para acelerar la liberación de principios activos (por ejemplo, HCl de oxycodona) de formas de dosificación en comprimido preparadas según la invención, usando alcohol como disolvente, es limitada. Las cantidades medidas de liberación de activo de oxycodona en medio de disolución que contiene alcohol es al menos comparable a la cantidad medida en el medio de disolución que contiene agua ácida (normal).

Ejemplo 14

La presente invención puede ilustrarse produciendo una composición que incluye partículas recubiertas RT con gránulos húmedos como partículas de CFA.

La siguiente formulación se preparó usando un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 1, excepto que el 53 % de EC se mezcla en seco con otros componentes en lugar del 71 %, que se diferencia del Ejemplo 1 en las cantidades de cada componente usado:

Tabla 26 - Formulaciones de gránulos

Ingrediente	Cantidad % (w/w)
Oxycodona HCl	46,1
Hydroxypropyl methylcelulosa (HPMC)	36,9
Ethylcelulosa	17,0
<b>TOTAL</b>	<b>100,0</b>

Tabla 27 - Formulación de gránulos recubiertos

Ingrediente	Cantidad % (w/w)
Gránulos de Oxycodona (oxycodona HCl, HPMC, ethylcelulosa)	60,00
Ethylcelulosa	26,67
Esterato de Magnesio	13,33
<b>TOTAL</b>	<b>100,0</b>

La siguiente formulación se preparó usando un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 10, usando cantidades y componentes diferentes a en el Ejemplo 10:

Tabla 28 - Formulación de comprimidos de HCl de oxycodona (80 mg)

Ingrediente	Cantidad % (w/w)	Cantidad (mg)
Gránulos de Oxycodona recubiertos	33,98	288,8
Monohidrato de Lactosa (flo rápido)	56,02	476,2
COMPRITOL (glyceryl behenato)	10,00	85,0
<b>TOTAL</b>	<b>100,0</b>	<b>850,0 mg</b>

Aunque COMPRITOL se mantiene al 10 % del peso total de la forma de dosificación (comprimido), cualquier cambio en la cantidad de ensayo actual, de los valores teóricos, se representa cambiando la cantidad de lactosa y gránulos recubiertos para mantener la cantidad de HCl de oxycodona a 80 mg por comprimido. El peso promedio del comprimido es 850 mg y tiene una dureza promedio de entre 140 y 155 N. Las dimensiones del comprimido son 0,3125" x 0,5625" (7,9 mm x 14,3 mm).

Los siguientes datos se obtuvieron usando la formulación anterior usando un procedimiento similar al del Ejemplo 11:

Tabla 29 - Porcentaje (%) de oxycodona liberada por tiempo en medio de disolución de HCl/agua

Tiempo	Porcentaje (%) Liberación de Oxycodona HCl
0	0
30	11
60	28
120	62
240	95
360	97
480	98
600	98
720	99

Tabla 30 - Porcentaje (%) de oxycodona liberada por tiempo en medio de disolución de alcohol y agua

Tiempo	Porcentaje (%) Liberación de Oxycodona HCl
0	0
5	0
15	3
30	7
45	11
60	14
120	31

Tabla 31 - Porcentaje (%) de oxycodona liberada por tiempo en medio de disolución de HCl/agua después de la trituración

Tiempo	Porcentaje (%) Liberación de Oxycodona HCl
0	0
5	8
15	34
30	69
45	86
60	94
120	98

Los datos de la Tabla 29 se ilustran en la Figura 9 como la curva superior con cuadrados sombreados y "X".

Ejemplo 15

La siguiente formulación se preparó usando un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 14, mezclando de nuevo en seco solo el 53 % de EC con otros componentes, que se diferencia del Ejemplo 14 en las cantidades de cada componente usado:

Tabla 32 - Formulaciones de gránulos

Ingrediente	Cantidad % (w/w)
Oxycodona HCl	46,1
Hydroxypropyl methylcelulosa (HPMC)	36,9
Ethylcelulosa	17,0
<b>TOTAL</b>	<b>100,0</b>

Tabla 33 - Formulación de gránulos recubiertos

Ingrediente	Cantidad % (w/w)
Gránulos de Oxycodona (oxycodona HCl, HPMC, ethylcelulosa)	52,5
Ethylcelulosa	31,7
Esterato de Magnesio	15,8
<b>TOTAL</b>	<b>100,0</b>

La siguiente formulación se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 14 usando diferentes

cantidades a en el Ejemplo 14:

Tabla 34 - Formulación de comprimidos de HCl de oxycodona (80 mg)

Ingrediente	Cantidad % (w/w)	Cantidad (mg)
Gránulos de Oxycodona recubiertos	38,89*	330,6
Monohidrato de Lactosa (flo rápido)	51,11	434,4
COMPRITOL (glyceryl behenato)	10,00	85,0
<b>TOTAL</b>	<b>100,0</b>	<b>850,0 mg</b>

Aunque COMPRITOL se mantiene al 10 % del peso total de la forma de dosificación (comprimido), cualquier cambio en la cantidad de ensayo actual, de los valores teóricos, se representa cambiando la cantidad de lactosa y gránulos recubiertos para mantener la cantidad de HCl de oxycodona a 80 mg por comprimido. El peso promedio del comprimido es 850 mg y tiene una dureza promedio de entre 140 y 155 N. Las dimensiones del comprimido son 0,3125" x 0,5625" (7,9 mm x 14,3 mm).

Los siguientes datos se obtuvieron usando un procedimiento similar al del Ejemplo 14, usando la formulación anterior:

Tabla 35 - Porcentaje (%) de oxycodona liberada por tiempo en medio de disolución de HCl/agua

Tiempo	Porcentaje (%) Liberación de Oxycodona HCl
0	0
30	5
60	15
120	37
240	74
360	90
480	97
600	98
720	99

Tabla 36 - Porcentaje (%) de oxycodona liberada por tiempo en medio de disolución de alcohol y agua

Tiempo	Porcentaje (%) Liberación de Oxycodona HCl
0	0
5	0
15	2
30	6
45	9
60	12
120	25

Tabla 37 - Porcentaje (%) de oxycodona liberada por tiempo en medio de disolución de HCl/agua después de la trituration

Tiempo	Porcentaje (%) Liberación de Oxycodona HCl
0	0
5	4
15	15
30	42
45	63
60	78
120	95

Los datos de la Tabla 35 se ilustran en la Figura 9 como triángulos sombreados.

Ejemplo 16

5 La siguiente formulación se preparó usando un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 15, usando de nuevo solo el 53 % de EC para mezclar en seco con otros componentes, que se diferencia del Ejemplo 15 en las cantidades de cada componente usado:

Tabla 38 - Formulaciones de gránulos

Ingrediente	Cantidad % (w/w)
Oxycodona HCl	46,1
Hydroxypropyl methylcelulosa (HPMC)	36,9
Ethylcelulosa	17,0
<b>TOTAL</b>	<b>100,0</b>

Tabla 39 - Formulación de gránulos recubiertos

Ingrediente	Cantidad % (w/w)
Gránulos de Oxycodona (oxycodona HCl, HPMC, ethylcelulosa)	50,0
Ethylcelulosa	33,3
Esterato de Magnesio	16,7
<b>TOTAL</b>	<b>100,0</b>

La siguiente formulación se preparó usando un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 15, usando diferentes cantidades a en el Ejemplo 15:

Tabla 40 - Formulación de comprimidos de HCl de oxycodona (80 mg)

Ingrediente	Cantidad % (w/w)	Cantidad (mg)
Gránulos de Oxycodona recubiertos	40,74	346,3
Monohidrato de Lactosa (flo rápido)	49,26	418,7
COMPRITOL (glyceryl behenato)	10,00	85,0
<b>TOTAL</b>	<b>100,0</b>	<b>850,0 mg</b>

Aunque COMPRITOL se mantiene al 10 % del peso del comprimido, cualquier cambio en la cantidad de ensayo actual, de los valores teóricos, se representa cambiando la cantidad de lactosa y gránulos recubiertos para mantener la cantidad de HCl de oxycodona a 80 mg. El peso promedio del comprimido es 850 mg y tiene una dureza promedio de entre 139 y 155 N. Las dimensiones del comprimido son 0,3125" x 0,5625" (7,9 mm x 14,3 mm).

Los siguientes datos se obtuvieron usando un procedimiento similar al del Ejemplo 15, usando la formulación anterior:

Tabla 41 - Porcentaje (%) de oxycodona liberada por tiempo en medio de disolución de HCl/agua

Tiempo	Porcentaje (%) Liberación de Oxycodona HCl
0	0
30	5
60	11
120	25
240	52
360	74
480	87
600	94
720	98

Tabla 42 - Porcentaje (%) de oxycodona liberada por tiempo en medio de disolución de alcohol y agua

Tiempo	Porcentaje (%) Liberación de Oxycodona HCl
0	0
5	1
15	2
30	6
45	8
60	11
120	23

Tabla 43 - Porcentaje (%) de oxycodona liberada por tiempo en medio de disolución de HCl/agua después de la trituración

Tiempo	Porcentaje (%) Liberación de Oxycodona HCl
0	0
5	5
15	13
30	29
45	44
60	57
120	85

Los datos de la Tabla 41 se ilustra en la Figura 9 como la curva inferior con cuadrados sombreados.

Ejemplo 17

La siguiente formulación se preparó usando un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 3, usando de nuevo solo el 53 % de EC para mezclar en seco con otros componentes en lugar del 54 %, que se diferencia del Ejemplo 3 en las cantidades de cada componente usado y el fármaco usado:

Tabla 44 - Formulaciones de gránulos

Ingrediente	Cantidad % (w/w)
Hydromorfona HCl	46,6
Hydroxypropyl methylcelulosa (HPMC)	36,4
Ethylcelulosa	17,0
<b>TOTAL</b>	<b>100,0</b>

Tabla 45 - Formulación de gránulos recubiertos

Ingrediente	Cantidad % (w/w)
Hydromorfona en gránulos	50,0
Hydroxypropyl methylcelulosa (HPMC)	33,3
Esterato de Magnesio	16,7
<b>TOTAL</b>	<b>100,0</b>

En este ejemplo, el HCl de hidromorfona sustituyó el HCl de oxycodona. Sin embargo, pueden usarse las mismas etapas de procedimiento para diversos tipos de CFA.

Ejemplo 18

La siguiente formulación se preparó usando un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 17, usando de nuevo solo el 53 % de EC para mezclar en seco con otros componentes, que se diferencia del Ejemplo 17 en las cantidades de cada componente usado:

Tabla 46 - Formulaciones de gránulos

<b>Ingrediente</b>	<b>Cantidad % (w/w)</b>
Hydromorfona HCl	46,6
Hydroxypropyl methylcelulosa (HPMC)	36,4
Ethylcelulosa	17,0
<b>TOTAL</b>	<b>100,0</b>

Tabla 47 - Formulación de gránulos recubiertos

<b>Ingrediente</b>	<b>Cantidad % (w/w)</b>
Hydromorfona en gránulos	40,0
Hydroxypropyl methylcelulosa (HPMC)	40,0
Esterato de Magnesio	20,0
<b>TOTAL</b>	<b>100,0</b>

Como en el Ejemplo 17, el HCl de hidromorfona sustituyó el HCl de oxicodona como CFA.

Ejemplo 19

La siguiente formulación se preparó usando un procedimiento similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 18, usando de nuevo solo el 53 % de EC para mezclar en seco con otros componentes, que se diferencia del Ejemplo 18 en las cantidades de cada componente usado:

Tabla 48 - Formulaciones de gránulos

<b>Ingrediente</b>	<b>Cantidad % (w/w)</b>
Hydromorfona HCl	46,6
Hydroxypropyl methylcelulosa (HPMC)	36,4
Ethylcelulosa	17,0
<b>TOTAL</b>	<b>100,0</b>

Tabla 49 - Formulación de gránulos recubiertos

<b>Ingrediente</b>	<b>Cantidad % (w/w)</b>
Hydromorfona en gránulos	60,0
Hydroxypropyl methylcelulosa (HPMC)	26,7
Esterato de Magnesio	13,3
<b>TOTAL</b>	<b>100,0</b>

Como en el Ejemplo 18, el HCl de hidromorfona sustituyó el HCl de oxicodona como CFA.

Aunque la invención en el presente documento se ha descrito con referencia a realizaciones particulares, debe entenderse que estas realizaciones son simplemente ilustrativas de los principios y aplicaciones de la presente invención. Debe, por tanto, entenderse que pueden hacerse numerosas modificaciones a las realizaciones ilustrativas y que pueden idearse otras disposiciones sin apartarse del espíritu y alcance de la presente invención como se define por las reivindicaciones adjuntas.

**Reivindicaciones**

1. Un gránulo recubierto, que comprende:

5 un gránulo que comprende al menos un opioide en una cantidad entre aproximadamente el 0,1 y aproximadamente el 90 por ciento en peso del gránulo mezclado con al menos dos materiales, dichos al menos dos materiales comprenden un primer material que es sustancialmente insoluble en agua y al menos parcialmente soluble en alcohol y está presente en una cantidad entre aproximadamente el 1 y aproximadamente el 90 por ciento en peso del gránulo y un segundo material que es sustancialmente insoluble en alcohol y al menos parcialmente soluble en  
10 agua y está presente en una cantidad entre aproximadamente el 1 y aproximadamente el 90 por ciento en peso del gránulo, en el que el componente farmacéutico activo y los dos materiales se granulan, en el que el primer material es etilcelulosa y el segundo material está seleccionado del grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxietilcelulosa y poli(óxido de etileno); y  
15 un recubrimiento sobre dicho gránulo proporcionado en una cantidad de entre aproximadamente el 20 y aproximadamente el 75 por ciento en peso del gránulo recubierto que presenta resistencia a la trituración, en el que el recubrimiento comprende etilcelulosa.

2. El gránulo recubierto de la reivindicación 1, en el que el segundo material es hidroxipropilmetilcelulosa.

20 3. El gránulo recubierto de la reivindicación 1 ó 2, en el que el al menos un opioide está seleccionado del grupo que consiste en oxicodona, codeína, hidrocodona, morfina, hidromorfona, oximorfona, metadona, propoxifeno, meperidina, fentanilo, buprenorfina, butorfanol, dezocina, acetato de levometadilo, levorfanol, nalbufina, pentazocina, remifentanilo, sufentanilo y tramadol.

25 4. Una composición farmacéutica que comprende:

un gránulo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3; y  
una grasa/cera presente en una cantidad entre aproximadamente el 1 y aproximadamente el 50 por ciento en peso de la composición farmacéutica, en el que la grasa/cera está seleccionada del grupo que consiste en behenato de  
30 glicerol, palmitoestearato de glicerol, macroglicéridos de estearoílo, cera carnauba, cera de abeja, cera microcristalina y alcohol cetílico.

5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, en la que la grasa/cera es behenato de glicerol.

35

40

45

50

55

60

65

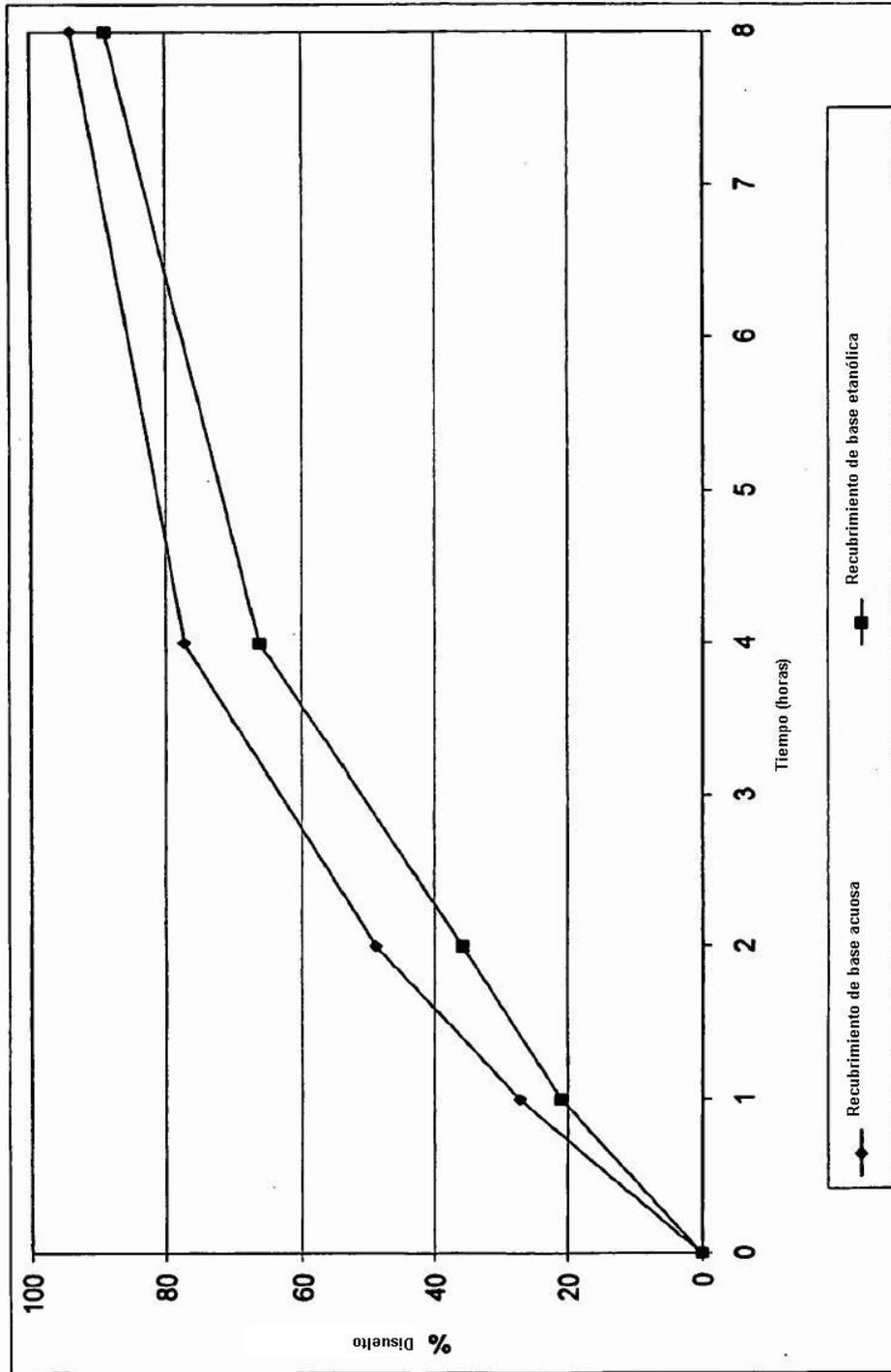


Figura 1

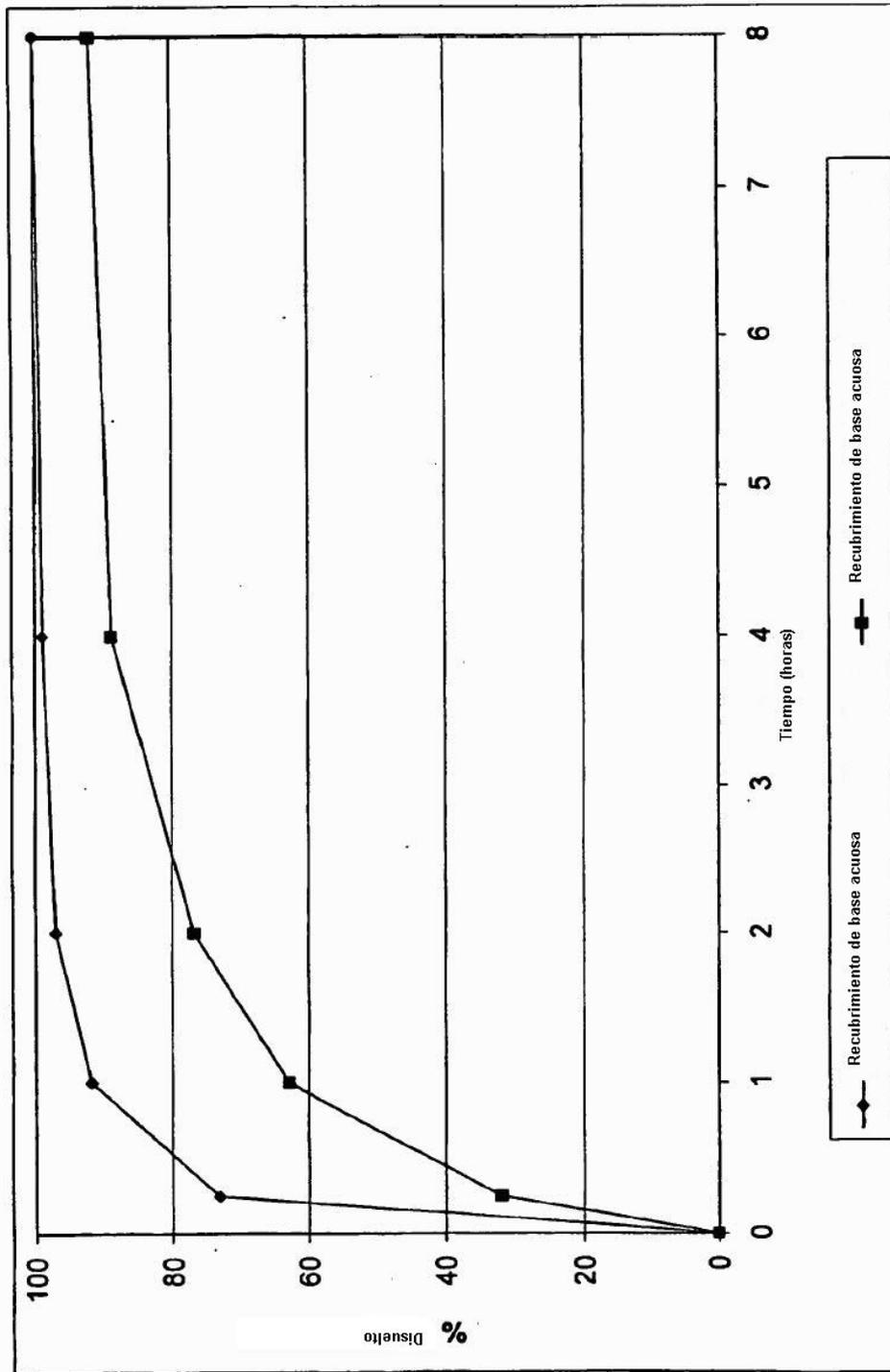


Figura 2

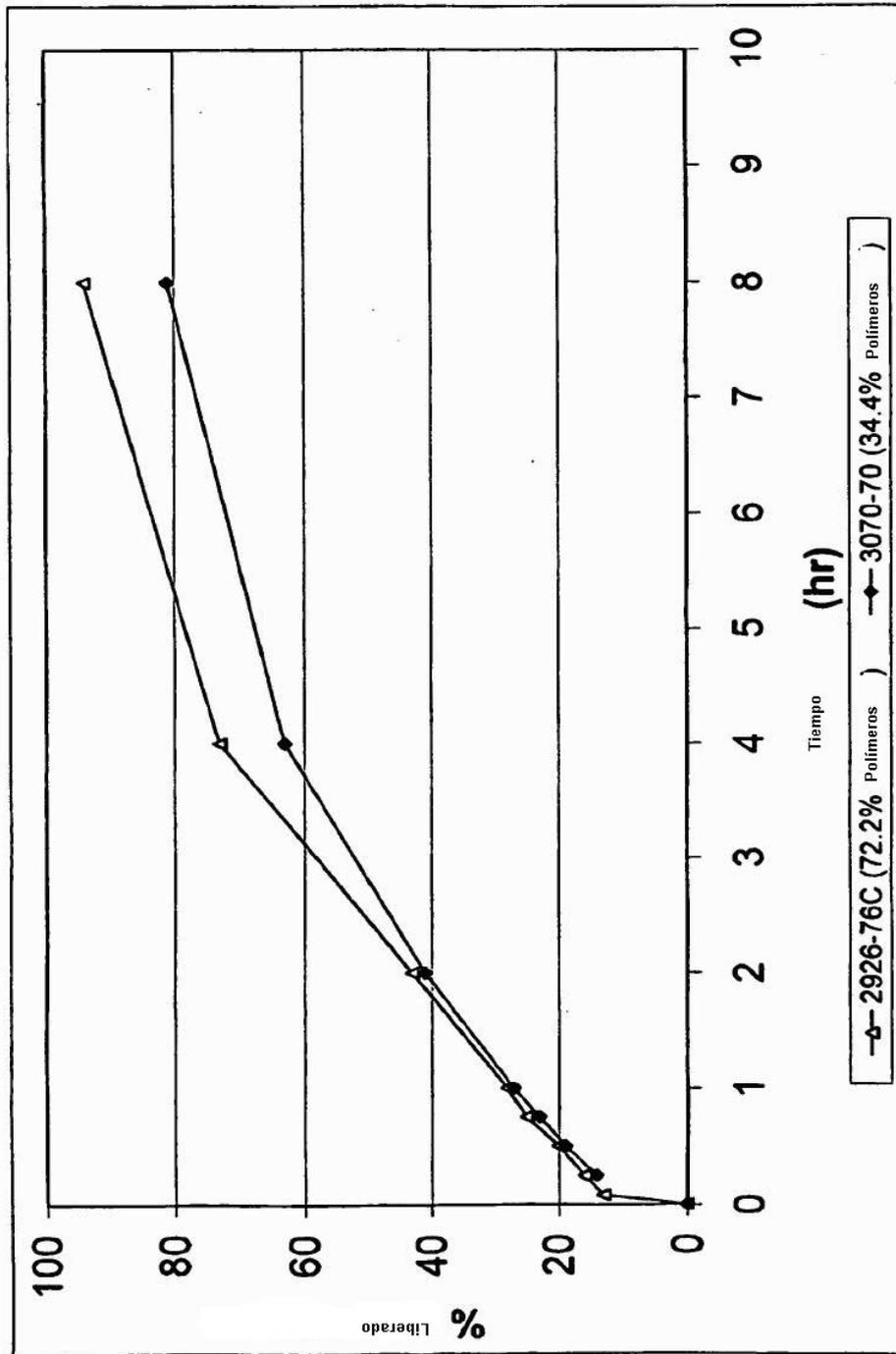


Figura 3

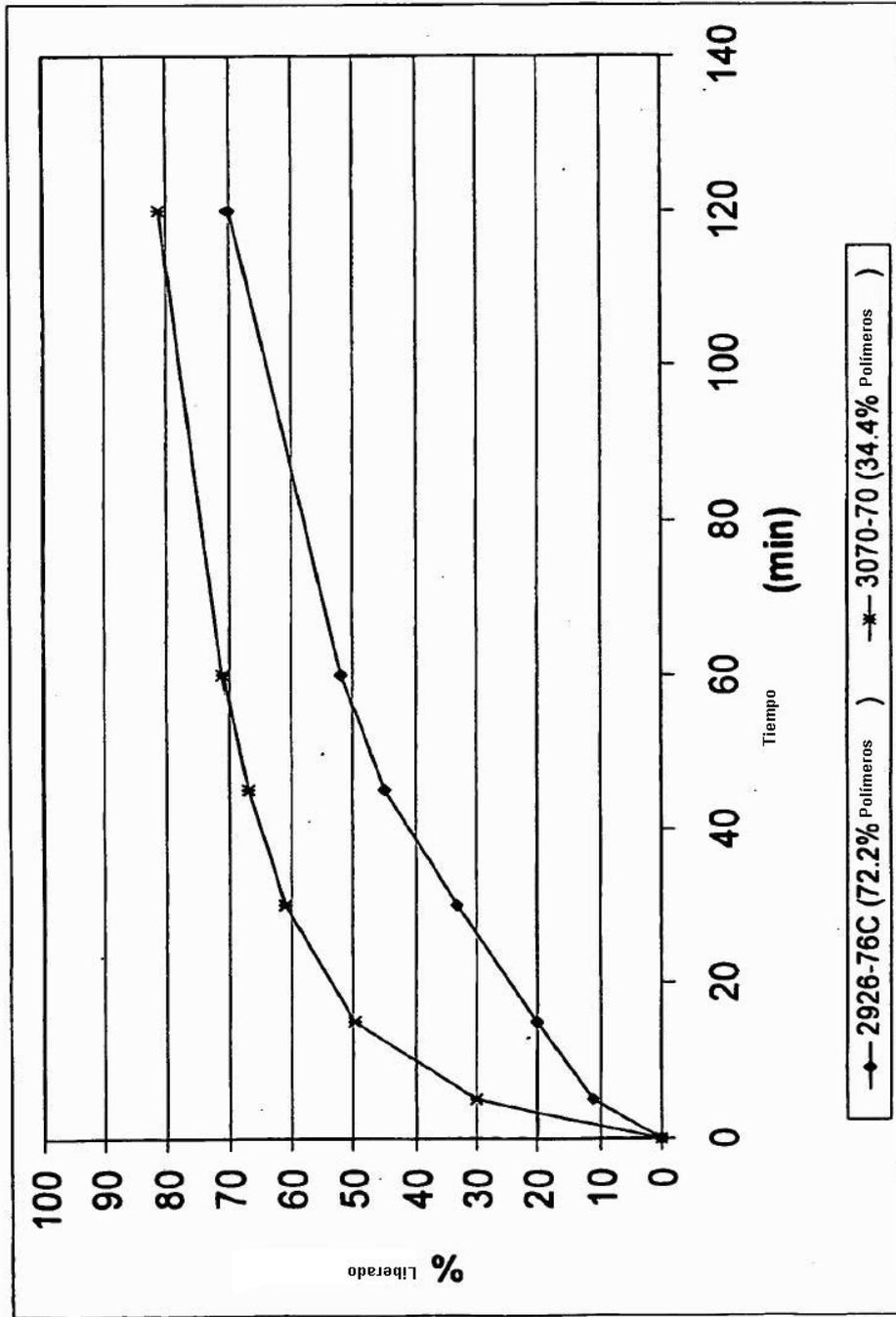


Figura 4

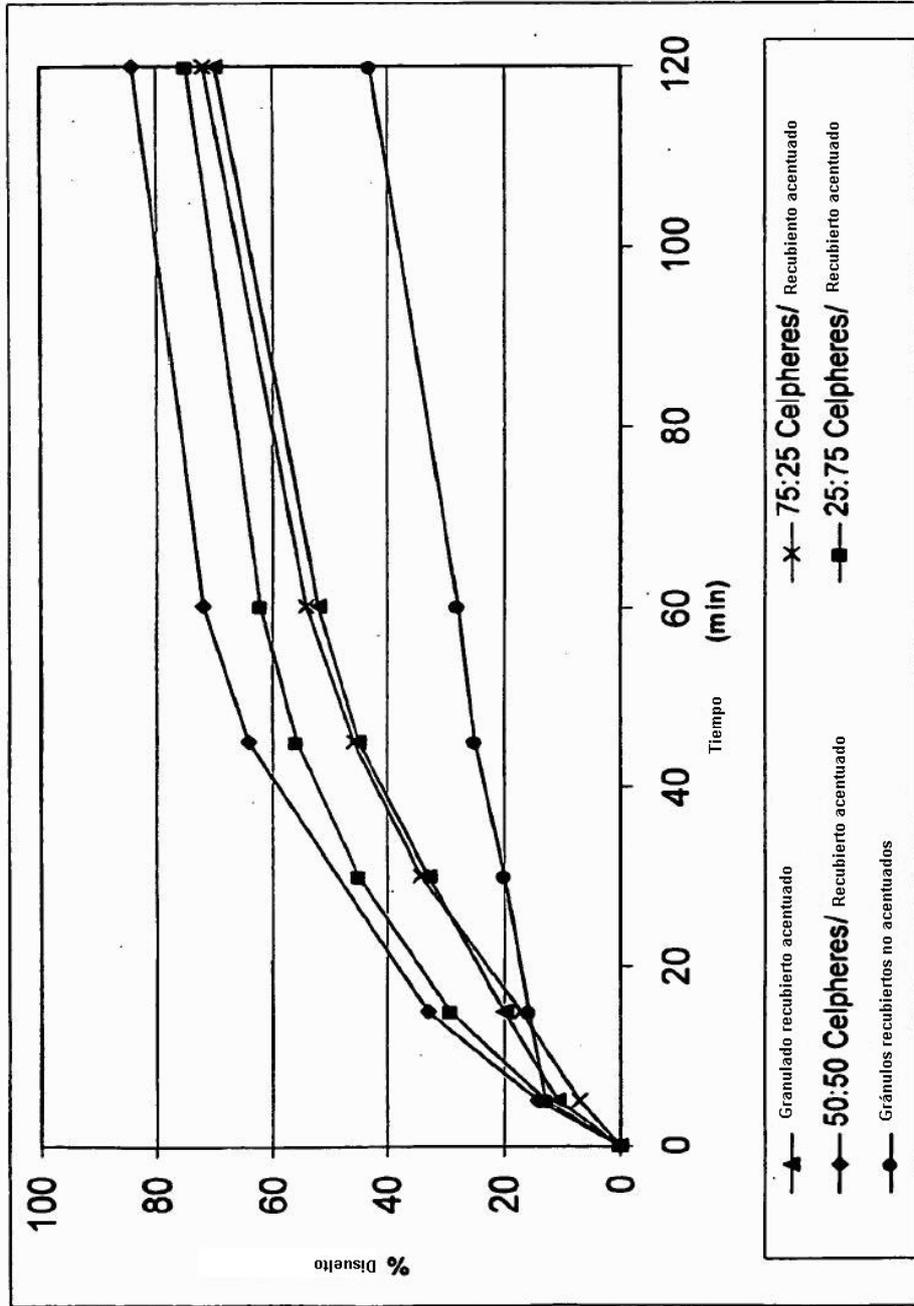


Figura 5

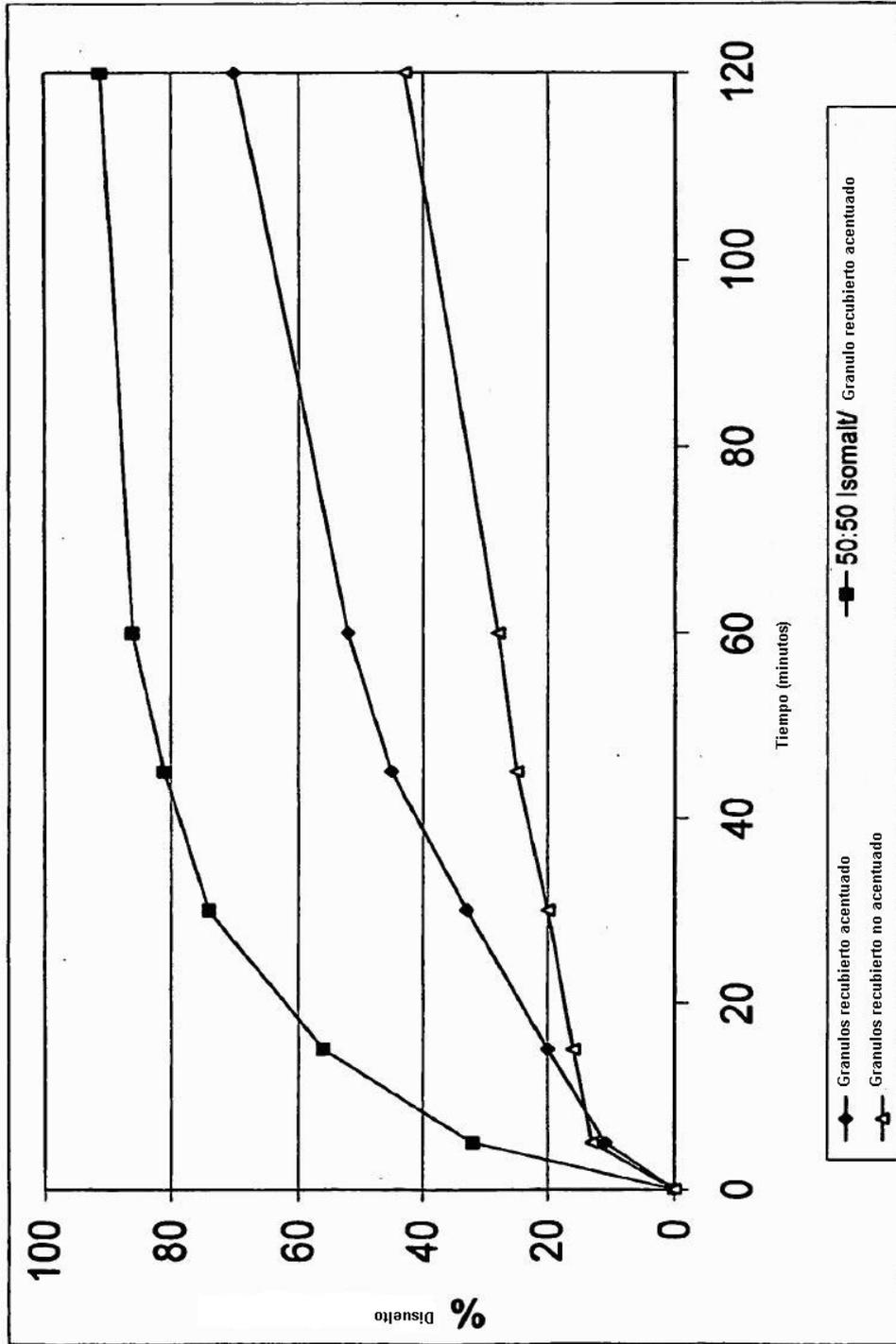


Figura 6

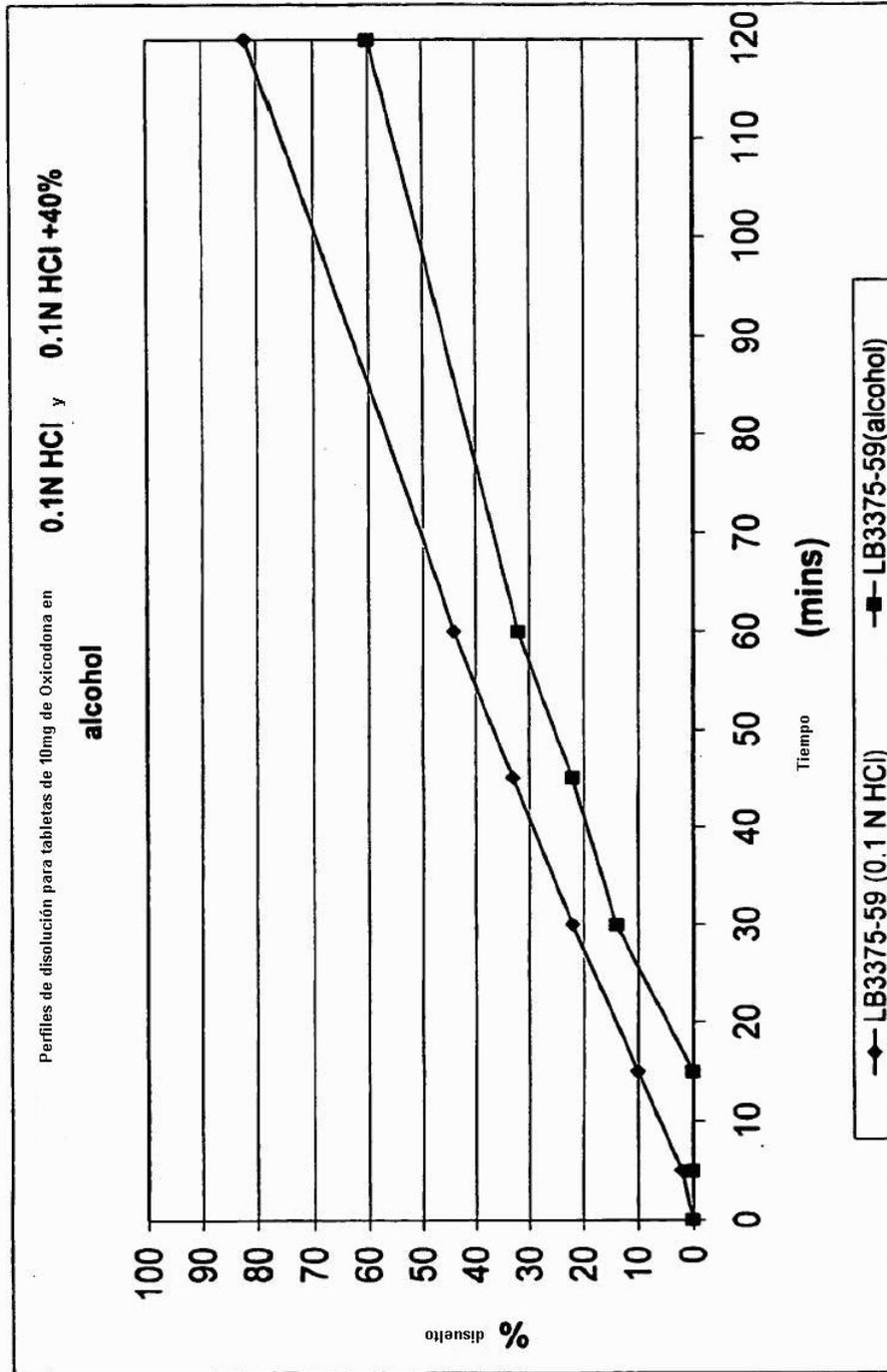


Figura 7

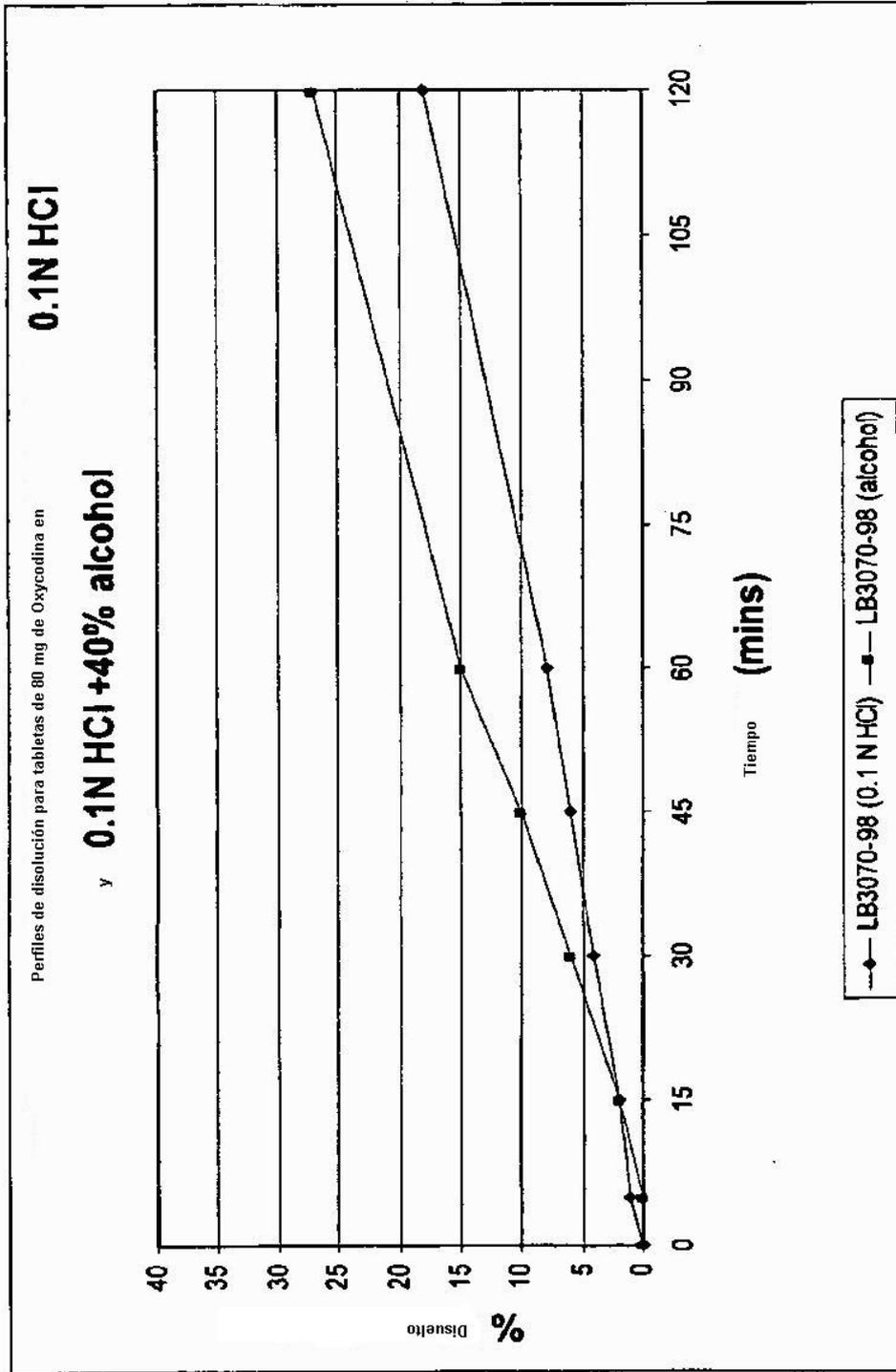


Figura 8

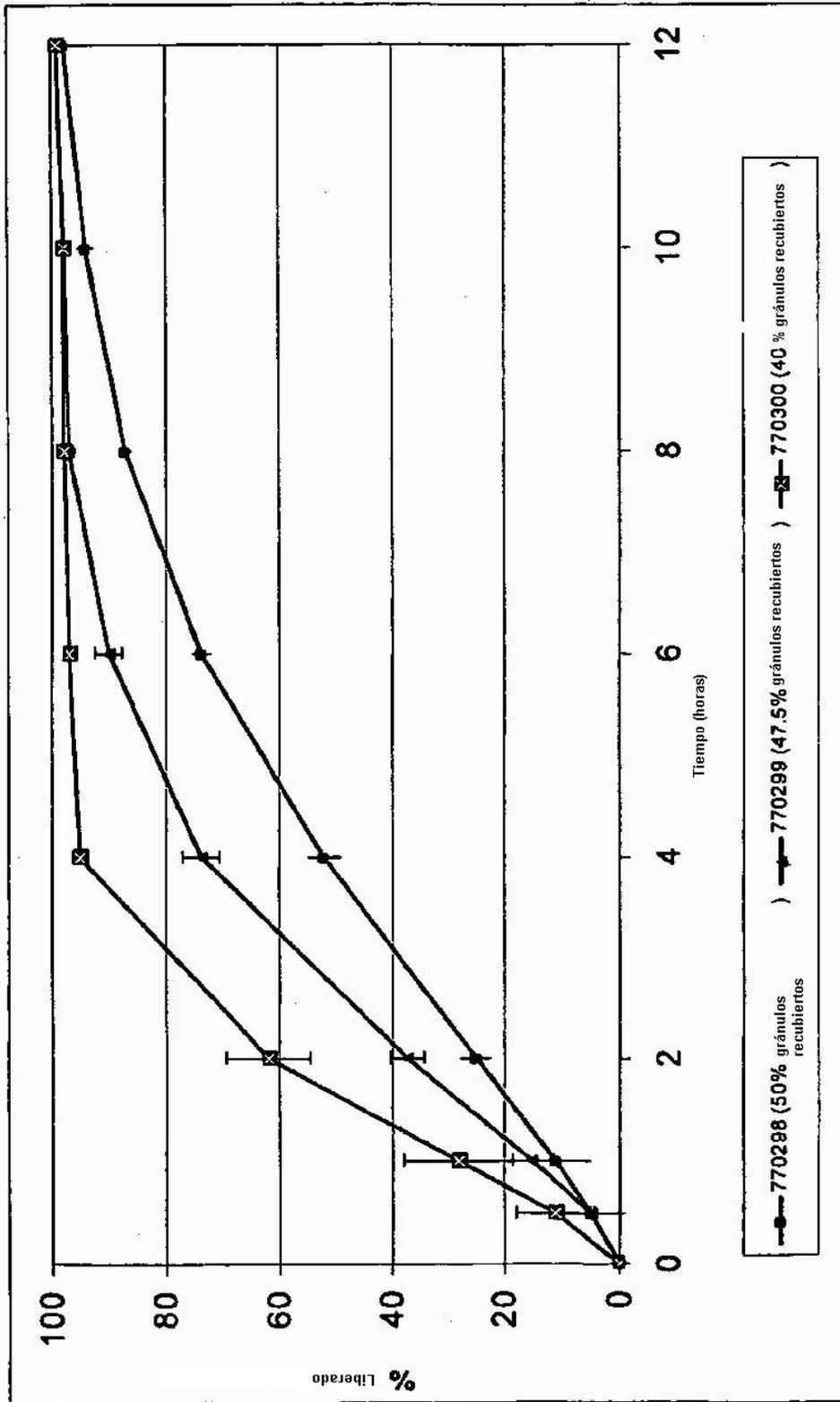


Figura 9