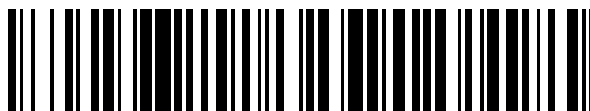


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 463 421**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/22 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.05.2004** **E 04751878 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2014** **EP 1624860**

54 Título: **Formulaciones de fármaco que tienen potencial adictivo reducido**

30 Prioridad:

12.05.2003 US 435597

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

27.05.2014

73 Titular/es:

**SUPERNUS PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
1550 EAST GUDE DRIVE
ROCKVILLE, MD 20850, US**

72 Inventor/es:

**CHANG, RONG-KUN;
COUCH, RICHARD y
BURNSIDE, BETH**

74 Agente/Representante:

GARCÍA-CABRERIZO Y DEL SANTO, Pedro

ES 2 463 421 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formulaciones de fármaco que tienen potencial adictivo reducido.

5 CAMPO DE LA INVENCIÓN

Esta invención se refiere a formas de dosificación de formulaciones de fármacos psicoactivos de venta con receta que tienen un potencial adictivo reducido y a métodos de reducción del potencial adictivo de formas de dosificación de fármacos psicoactivos de venta con receta.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

10 Los fármacos psicoactivos de venta con receta pueden ayudar a los pacientes a gestionar el dolor crónico o grave, restaurar el equilibrio emocional o comportamental, controlar trastornos del sueño o combatir la obesidad. Cuando se consumen de forma inapropiada dichos medicamentos de venta con receta, sin embargo, las consecuencias, incluyendo adicción, pueden ser peligrosas, incluso mortales. Los riesgos asociados con el consumo inapropiado de tres clases de fármacos de venta con receta que habitualmente se consumen de forma inapropiada, es decir, opioides; depresores del sistema nervioso central (SNC), incluyendo sedantes y tranquilizantes; y estimulantes, están bien documentados.

20 Los opioides incluyen morfina, codeína, y fármacos relacionados tales como oxicodona (Percodan y OxyContin), hidrocodona (Vicodina), y meperidina (Demerol) y son recetados habitualmente para aliviar el dolor. Tomados tal como se recetaron, los opioides pueden usarse para gestionar el dolor eficazmente sin efectos secundarios inapropiados. El uso crónico de opioides puede dar como resultado tolerancia, lo que significa que los usuarios deben tomar dosis más elevadas para conseguir los mismos efectos. El uso de larga duración también puede provocar dependencia física y adicción. La abstinencia puede aparecer cuando un individuo interrumpe el uso de los fármacos. Los síntomas de la abstinencia pueden incluir desasosiego, dolor muscular y óseo, insomnio, diarrea, vómitos, escalofríos con carne de gallina, y movimientos involuntarios de las piernas. Los individuos que son adictos a los opioides son más proclives a tomar una sobredosis de los fármacos, lo que podría ser letal.

30 Entre los depresores del SNC recetados más habitualmente están los barbitúricos, tales como mefobarbital (Mebaral) y pentobarbital sódico (Nembutal), que son recetados para tratar ansiedad, tensión y trastornos del sueño; y benzodiazepinas, tales como diazepam (Valium) y alprazolam (Xanax), que son recetados típicamente para tratar ansiedad, reacciones de estrés agudas y ataques de pánico. Otras benzodiazepinas, tales como triazolam (Halcion) y estazolam (ProSom), son recetadas para el tratamiento de corta duración de trastornos del sueño. Aunque las diversas clases de depresores del SNC funcionan de forma diferente, todos producen un efecto adormecedor o calmante beneficioso en individuos que padecen trastornos del sueño o ansiedad. Sin embargo, si se usan estos fármacos durante un largo periodo de tiempo, el cuerpo desarrollará tolerancia, y serán necesarias dosis mayores para conseguir los efectos iniciales. Además, el uso continuado puede producir dependencia física y, cuando el uso se reduce o interrumpe, abstinencia. Tanto los barbitúricos como las benzodiazepinas tienen potencial adictivo y deben usarse solamente tal como se recetaron. Como con los opioides, una sobredosis de estos fármacos puede ser letal.

40 Los estimulantes incrementan la frecuencia cardíaca, la tensión arterial y el metabolismo, proporcionan sensaciones de euforia y energía, e incrementan la actividad mental. Los estimulantes tales como metilfenidato (Ritalín) y dextroanfetamina (Adderall y Dexedrina) son recetados para el tratamiento de narcolepsia, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, y depresión que no ha respondido a otros tratamientos. También pueden usarse para el tratamiento de corta duración de obesidad. Los individuos pueden volverse adictos a la sensación de bienestar y a la mayor energía que los estimulantes pueden generar. Tomar elevadas dosis de estimulantes repetidamente durante un corto periodo, sin embargo, puede producir sensaciones de hostilidad o paranoia. Adicionalmente, tomar dosis elevadas de estimulantes puede dar como resultado temperaturas corporales peligrosamente elevadas y taquicardias.

50 El potencial de adicción de estas tres clases de fármacos es una preocupación fundamental. Esto es especialmente cierto para opioides y estimulantes y por lo tanto son clasificados por la *Drug Enforcement Agency* (DEA) como fármacos de Lista II (sustancias que tienen un elevado potencial adictivo con gran probabilidad de causar dependencia psíquica o física, pero que tienen cierto uso médico aprobado).

55 Diversas formas de dosificación de fármacos psicoactivos para uso médico están disponibles o son posibles. Éstas incluyen cápsulas, comprimidos, parches transdérmicos y suspensiones líquidas. Por ejemplo, el metilfenidato (Ritalín) está disponible en formas de dosificación oral, comprimido y comprimido de liberación prolongada. Dextroanfetamina (Adderall) está disponible en formas de dosificación de comprimido de liberación inmediata y cápsula de liberación prolongada. Metilfenidato, anfetamina, fentanilo, 3-metilfentanilo, morfina, etorfina, etc., pueden incorporarse en parches transdérmicos. Un parche de fentanilo (Duragesic) ya está en el mercado y un parche de

metilfenidato (Methypatch) está siendo revisado por la FDA. También son posibles suspensiones líquidas de fármacos en formas de liberación inmediata y liberación sostenida. Un sistema de liberación sostenida puede formularse usando partículas de complejo de intercambio iónico de fármaco con un recubrimiento adicional de etilcelulosa. La tecnología de intercambio iónico hace posible liberación controlada de líquido fiable para muchos fármacos iónicos, que incluyen anfetamina, metilfenidato, hidrocodona, codeína, morfina, y similares.

Estas diversas formas de dosificación proporcionan valiosos beneficios médicos cuando se toman o administran correctamente, pero también tienen un elevado potencial de adicción. Por ejemplo, las formas de dosificación de liberación sostenida se consumen de forma inapropiada triturando o masticando y a continuación tragando o esnifado o mezclando o disolviendo en agua o similar y a continuación inyectando. Los parches transdérmicos pueden masticarse para proporcionar un inicio rápido mediante absorción bucal, sublingual u oral de las sustancias controladas. Además, un residuo de fármaco significativo después de la administración normal de los parches es bastante habitual. Dicho residuo puede extraerse y concentrarse para consumo inapropiado. Las suspensiones líquidas pueden concentrarse y consumirse de forma inapropiada análogamente.

En vista de estos problemas, se desean nuevas y mejoradas formas de dosificación de fármacos psicoactivos que tienen un potencial de adicción reducido. Varias estrategias para reducir el potencial de adicción de formas de dosificación de fármacos pueden encontrarse en Patentes de Estados Unidos. Éstas incluyen, por ejemplo, la incorporación de un antagonista opiáceo en una forma de dosificación (Patentes de Estados Unidos N° 4441672, 4457933, 5162341, 5236714, 6277384 y 6228863), el uso del inhibidor enzimático del citocromo P450 2D6 (Patente de Estados Unidos N° 6124282), y la incorporación de un material soluble en agua/gelificable en una forma de dosificación (Patente de Estados Unidos N° 4070494). Sin embargo, estas estrategias siguen estando lejos de lo ideal en términos de la eficacia de disuadir a alguien de consumir inapropiadamente el medicamento esnifándolo o fumándolo o mediante administración oral incorrecta.

El documento WO 03/015531 A2 describe métodos y composiciones para impedir el consumo inapropiado de formas de dosificación que comprenden un analgésico opiáceo y un agente aversivo.

El documento WO 02/085268 A1 se refiere a un artículo desechable para impedir el uso indebido de una forma de dosificación transdérmica.

El documento US 3.980.766 A desvela una composición de fármacos administrada por vía oral para terapia en el tratamiento de adicción a fármacos narcóticos.

OBJETO DE LA INVENCION

En un objeto de la presente invención reducir el potencial adictivo de formas de dosificación de fármacos psicoactivos y otros fármacos adictivos y proporcionar formas de dosificación de fármacos psicoactivos que tienen un potencial adictivo reducido. Más particularmente, es un objeto de la presente invención proporcionar formas de dosificación oral de opiáceos, depresores del SNC y estimulantes que tienen una eficacia incrementada para disuadir el consumo inapropiado por esnifado/inyección o similares.

RESUMEN DE LA INVENCION

De acuerdo con la presente invención, se proporcionan formas de dosificación de fármacos psicoactivos de acuerdo con la reivindicación 1.

EXPLICACION DETALLADA DE LA INVENCION

El fármaco psicoactivo (es decir, un fármaco que afecta al sistema nervioso central) de la forma de dosificación de la presente invención no está particularmente limitado siempre que el fármaco esté aprobado para uso médico en forma de dosificación y tenga un potencial de adicción. El fármaco incluye opiáceos, depresores del sistema nervioso central (SNC) y estimulantes tales como, por ejemplo, fármacos vendidos en el mercado con las marcas registradas Adderall XR, Matadate CD, Kadian, Oramorph SR, MS Contin, Oxycontin y similares.

El esnifado y la acción de fumar para el consumo inapropiado de sustancias están muy extendidas y el uso de productos químicos con un olor desagradable en la preparación de un producto de fármaco con potencial de adicción puede ser un medio eficaz para disuadir el consumo inapropiado del fármaco. El agente maloliente y opcionalmente colorante indicador que se incorporarán en las formas de dosificación de la presente invención se usan en una forma que no muestra su efecto disuasorio cuando una forma de dosificación del fármaco es administrada correctamente, pero muestra un efecto disuasorio cuando la forma de dosificación es masticada, triturada o extraída químicamente para administración nasal (esnifándola), inhalación (fumándola), oral, bucal o sublingual. El agente maloliente y opcionalmente el colorante indicador pueden incorporarse en gránulos, microesferas, o minicomprimidos que pueden recubrirse posteriormente con un recubrimiento barrera adecuado para impedir la fuga del agente maloliente y el colorante indicador y para minimizar o impedir la absorción del agente maloliente y el colorante indicador en condiciones de administración de la dosificación normales. Estos gránulos/microesferas/minicomprimidos pueden encapsularse o comprimirse con el fármaco de interés o pueden

usarse como sustratos de recubrimiento para estratificación de fármacos y recubrimientos entéricos/de liberación sostenida adicionales.

Los tamaños de los gránulos, microesferas y minicomprimidos no están limitados siempre que los gránulos puedan incorporarse en las formas de dosificación de la invención. Típicamente, los gránulos y las microesferas tienen un tamaño de 50 μm a 4000 μm . Los minicomprimidos tienen un tamaño que es típicamente de forma significativa más pequeño que los comprimidos habituales ($>5/32$ de pulgada de diámetro). Cuando gránulos, microesferas o minicomprimidos que contienen un agente con un olor desagradable y/o un indicador colorante y que no contienen un fármaco se encapsulan con gránulos, microesferas o minicomprimidos que contienen un ingrediente farmacéutico activo (IFA), los gránulos, microesferas o minicomprimidos son, preferentemente, del mismo tamaño para hacer difícil que las microesferas respectivas se distingan y se separen.

Como alternativa, el agente maloliente y/o colorante indicador puede incorporarse directamente en una formulación de fármaco y la formulación resultante incorporarse en gránulos, microesferas o minicomprimidos. Posteriormente, se aplica un recubrimiento barrera para garantizar contra fuga del agente maloliente y el colorante indicador en condiciones normales de administración de la dosificación. Los gránulos, microesferas o minicomprimidos recubiertos resultantes de la formulación de fármaco se encapsulan o se comprimen en comprimidos a continuación.

Cuando se usa en una formulación de parche transdérmico, el agente maloliente y/o colorante indicador se usa en forma de los gránulos, microesferas o minicomprimidos descritos anteriormente recubiertos con un recubrimiento barrera adecuado. El agente maloliente también puede añadirse directamente a la formulación de fármaco transdérmica.

El agente maloliente útil en la presente invención incluye cualquier sustancia o sustancias farmacéuticamente aceptables que crean un olor o efectos secundarios desagradable cuando se administran por vía nasal (se esnifan), por inhalación (se fuman), por vía oral, por vía bucal o por vía sublingual. Dichos agentes incluyen, aunque sin limitarse a, extracto en bruto de valeriana, ácido isovalérico, betaina, anisol, aceite de ajo, extracto en bruto de ajo, aceite de pescado, escatol, metilarginina, taurina, trimetilamina, trietilamina, ácido 3-metil-2-hexanoico y similares. Los agentes preferidos son ácido isovalérico y escatol. El ácido isovalérico está presente en el aceite de lúpulo, tabaco, valeriana y varias plantas más. El ácido isovalérico tiene un desagradable olor a queso rancio. El escatol son escamas de color blanco a parduzco con un fuerte olor fecal. Cuando un producto contiene escatol o ácido isovalérico, tiene un olor tan intensamente desagradable que es extremadamente difícil para una persona inhalarlo o esnifarlo.

El agente que tiene un olor desagradable se usa en una cantidad del 0,10 al 20% en peso y, preferentemente, del 1,0 al 10% en peso y, de la forma más preferente, del 1,0 al 5,0% en peso en base al peso de una forma de dosificación de la formulación farmacéutica en la que está incorporado el agente. El agente puede ser uno o más de las sustancias indicadas anteriormente. El agente de aversión maloliente se prefiere en forma no liberable, dado que el agente de aversión no es liberado a partir de una unidad intacta (por ejemplo, minicomprimidos o píldoras con mucho recubrimiento que contienen el agente de aversión), no tiene ningún efecto farmacológico, y no tiene ningún impacto sobre el perfil de liberación del ingrediente activo. El agente de aversión puede estar incorporado en una forma de dosificación con el ingrediente activo como una forma liberable del agente de aversión, que puede tener patrones de liberación similares, tales como liberación retardada y liberación sostenida, al fármaco.

El colorante indicador útil en la invención incluye cualquier colorante que sea farmacéuticamente aceptable y que sea capaz de proporcionar un color intenso y brillante en la nariz, la boca y las manos después de que una formulación farmacéutica que contiene el colorante es triturada o disuelta. El color brillante también puede tener un efecto fisiológicamente disuasorio sobre adictos por vía intravenosa. Dichos colorantes incluyen, aunque sin limitarse a rojo allura, amaranto, azul brillante, cantaxantina, carmín, carmoisina, caroteno, curcumina, eritrosina, verde S, carmín indigo, óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, azul patente, floxina O, ponceau 4R, amarillo de quinoleína, riboflavina, amarillo ocaso, tartrazina, dióxido de titanio, negro de humo vegetal, achiote, remolacha, zanahoria negra, grosella negra, caramelo, carmín, laca carmín, clorofila, cochinilla, saúco, piel de uva/zumo de uva, malta, pimentón, col lombarda, cúrcuma y antocianinas. La riboflavina es un indicador preferido dado que también puede usarse como agente de seguimiento para la sencilla detección en la orina de adictos a fármacos.

La cantidad del indicador colorante usado en la forma de dosificación de la formulación farmacéutica variará con el colorante particular usado pero, típicamente, el indicador colorante se usa en una cantidad del 0,01 al 20% en peso y, preferentemente, del 0,1 al 10% en peso y, de la forma más preferente, del 0,1 al 5% en peso, en base al peso de una forma de dosificación de la formulación farmacéutica.

Los gránulos, microesferas, minicomprimidos y comprimidos del agente maloliente y/o indicador colorante y de las formulaciones de fármaco que contienen el agente maloliente y/o indicador colorante pueden prepararse mediante diversos procesos farmacéuticos conocidos, tales como compactación por rodillo, y estratificación en solución/suspensión/polvo en un lecho fluido u otro equipo de recubrimiento apropiado, y compresión en una prensa de comprimidos. En una realización particularmente preferida, perlas del núcleo tales como perlas de azúcar y

almidón son recubiertas con una capa del agente maloliente y/o indicador colorante y un recubrimiento barrera se aplica a las perlas del núcleo estratificadas.

El recubrimiento barrera aplicado a los gránulos, microesferas o minicomprimidos que contienen el agente maloliente y/o indicador colorante o a gránulos, microesferas, minicomprimidos o comprimidos de formulaciones de fármaco que contienen el agente maloliente y/o indicador colorante para minimizar o impedir la fuga del agente y el colorante y para minimizar la absorción del agente y el colorante en condiciones normales de administración de la dosificación puede ser un recubrimiento protector, recubrimiento entérico o recubrimiento de liberación sostenida o diversas combinaciones de estos recubrimientos. En una realización preferida, gránulos, microesferas o minicomprimidos que contienen el agente maloliente y/o indicador colorante y que no contienen el fármaco se recubren con un recubrimiento polimérico farmacéuticamente aceptable insoluble que no se disuelve o libera en condiciones existentes en el tracto GI. Con dicho recubrimiento, el agente maloliente y/o indicador colorante no es liberado en el cuerpo humano cuando es administrado correctamente y es liberado solamente cuando una formulación de fármaco que incluye los gránulos, microesferas o minicomprimidos recubiertos con el recubrimiento insoluble es triturada para fines para los que no fue recetada.

El recubrimiento barrera puede aplicarse mediante técnicas de recubrimiento convencionales tales como recubrimiento en tambor o recubrimiento en lecho fluido usando soluciones de polímeros en agua o disolventes orgánicos adecuados o usando dispersiones acuosas de polímero.

Los materiales útiles como recubrimiento protector son bien conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, derivados de celulosa tales como hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, copolímero de polivinilpirrolidona/acetato de vinilo, y polímeros catiónicos dependientes de pH solubles en fluido gástrico hasta pH 5,0 tales como aquellos comercializados con las marcas registradas EUDRAGIT E 100 y EUDRAGIT EPO. Los niveles de recubrimiento sugeridos son del 1 al 6%, preferentemente del 2-4% (p/p).

La capa de recubrimiento entérico puede ser cualquier polímero sensible al pH, que se disuelve a un pH mayor de 4,5, después de cierto tiempo de retardo, o después de que la unidad recubierta pase a través del estómago. El tiempo de retardo preferido está en el intervalo de dos a seis horas. Los polímeros entéricos adecuados incluyen ftalato de acetato de celulosa, trimelitato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de acetato de polivinilo, carboximetilcelulosa, y ésteres metílicos de ácido metacrílico/ácido metacrílico copolimerizados tales como, por ejemplo, materiales comercializados con las marcas registradas EUDRAGIT L100, EUDRAGIT L100-55, EUDRAGIT L 30 D-55 o EUDRAGIT S100 o compuestos similares usados para obtener recubrimientos entéricos. Los niveles de recubrimiento sugeridos son del 1 al 6%, preferentemente 2-4% (p/p).

Los polímeros entéricos pueden modificarse mediante mezclado con otros productos de recubrimiento conocidos que no son sensibles al pH para proporcionar liberación controlada sostenida. Los ejemplos de dichos productos de recubrimiento incluyen los ésteres de ácido metacrílico neutros con una pequeña parte de cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo, comercializado actualmente con las marcas registradas EUDRAGIT RL 30 D, EUDRAGIT RL PO, EUDRAGIT RL 100, EUDRAGIT RS 30 D y otros productos de recubrimiento independientes del pH.

El recubrimiento farmacéuticamente aceptable que no se disuelve en el tracto GI incluye acetato de celulosa, butirato de acetato de celulosa, propionato de acetato de celulosa, etilcelulosa, poliácido de etilo, polimetacrilato de metilo, y policloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo. Los niveles de recubrimiento adecuados son aquellos que impiden la fuga prematura del agente maloliente/de coloración (colorante) y dependen del recubrimiento usado. Los niveles de recubrimiento varían, por ejemplo, entre el 1 y el 60% (p/p).

Una capa de sobrerrecubrimiento puede aplicarse opcionalmente además a la composición de la presente invención. OPADRY®, OPADRY II® (comercializado por Colorcon) y grados coloreados e incoloros correspondientes de Colorcon pueden usarse para proteger a las píldoras de ser pegajosas y para proporcionar color al producto. Adicionalmente, Kollicoat IR (comercializado por BASF) con o sin colorantes y opacificantes pueden usarse como capa de sobrerrecubrimiento. Los niveles sugeridos de recubrimiento protector o de color son del 1 al 6%, preferentemente del 2-3% (p/p).

En una realización alternativa, se usa materia insoluble particulada en las formulaciones farmacéuticas para dificultar a los adictos al fármaco la extracción del fármaco de las unidades de dosificación, para disuadir a los adictos al fármaco, debido a la materia particulada insoluble, de inyectarse las formulaciones por vía intravenosa, y para dificultar la inyección debido al bloqueo de la aguja. Los materiales particulados sólidos finos adecuados incluyen, aunque sin limitarse a, Noveon® AA-1 policarbofilo, Ethocel® FP, copolímero de ácido metacrílico (por ejemplo, Eudragit® L100-55, Eudragit® S100), celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel® PH 102), almidón glicolato sódico, crospovidona, croscarmelosa sódica, talco y dióxido de silicio. El tamaño de las partículas se selecciona de modo que las partículas se suspendan fácilmente en los medios de extracción para dificultar la extracción y bloquear una aguja mientras se inyectan. El tamaño de partícula habitual es de 1 µm a 150 µm y, preferentemente, de 1 µm a 50 µm.

Las partículas finas insolubles pueden incluirse en los gránulos, microesferas o minicomprimidos recubrimientos del agente maloliente y/o indicador colorante o con gránulos, microesferas, minicomprimidos o comprimidos que

contienen el fármaco de interés en combinación con el agente maloliente y/o indicador colorante, tal como se ha descrito anteriormente. Como alternativa, las partículas finas insolubles pueden encapsularse o comprimirse con los gránulos, microesferas o minicomprimidos o el fármaco de interés recubiertos.

- 5 El agente insoluble en agua se usa en una cantidad del 5 al 80% en peso y, preferentemente, del 5 al 40% en peso, y, de la forma más preferible, del 5 al 10% en peso, en base al peso de una forma de dosificación de la formulación farmacéutica en la que está incorporado el agente.

[EJEMPLOS]

Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar realizaciones de la invención.

Ejemplo 1

- 10 La siguiente formulación para estratificar el agente con un olor desagradable (escatol) sobre esferas de azúcar. Perlas de azúcar y almidón (30/35 de malla, Paulaur Corp., NJ), 6,8 kg se colocan en un procesador de lecho fluido FLM-15 con una columna Wurster de 9" y se fluidizan a 60°C. El sistema de recubrimiento que contiene escatol y HPMC E5 Premium (Dow Chemical) como aglutinante se pulveriza sobre la perla en condiciones adecuadas. Casi
15 no se observa aglomeración y ninguna partícula fina con un rendimiento de al menos el 98%. Posteriormente, un recubrimiento barrera se aplica sobre las microesferas cargadas con escatol para garantizar que no hay ninguna fuga de escatol y para impedir la absorción del agente en el tracto gastrointestinal.

TABLA 1

Ingredientes	Cantidad (%)
Perlas de azúcar y almidón	89,4
Escatol	10,0
Methocel® E5 Premium	0,6
Agua	*
* eliminada durante el procesamiento	

Ejemplo 2

- 20 La siguiente formulación se usa para recubrir las microesferas del ejemplo 1 con Eudragit E100 y posteriormente con Eudragit FS30D. 2 kg de microesferas (contienen escatol) se cargan en un procesador de lecho fluido con una columna Wurster equipada con un recubridor de precisión (MP 2/3, Niro Inc.). La suspensión de pulverización de Eudragit E100 se prepara dispersando talco y disolviendo el Eudragit E100 en el sistema disolvente orgánico (acetona: alcohol isopropílico 50:50). En condiciones de fluidización adecuadas, el sistema de recubrimiento se
25 pulveriza sobre las pildoritas fluidizadas. Posteriormente, la dispersión de recubrimiento se prepara dispersando citrato de trietilo, talco y EUDRAGIT FS30D en agua y mezclando durante al menos 30 minutos. En condiciones de fluidización adecuadas, la dispersión de recubrimiento se pulveriza sobre las pildoritas recubiertas de Eudragit E100 fluidizadas. La pulverización continúa hasta que se alcanza el nivel de recubrimiento objetivo (20 micrómetros). Las pildoritas recubiertas se secan a 30-35°C durante 5 minutos antes de detener el proceso. Se añade talco a las microesferas recubiertas de Eudragit FS30D para impedir la aglomeración de las microesferas. Las pildoritas con recubrimiento entérico se ensayan en medio ácido y no se observa ninguna fuga de escatol. Las microesferas de este ejemplo pueden encapsularse con microesferas de liberación sostenida o microesferas de liberación inmediata. Además, las microesferas del ejemplo 2 pueden comprimirse con una formulación de comprimido de liberación
30 sostenida o liberación inmediata para reducir el potencial de adicción.

TABLA 2

Ingrediente	Cantidad (%)
Microesferas que contienen escatol	62,0
Eudragit® E100	5,0
Talco	1,0
Acetona	*

Alcohol isopropílico	*
Eudragit® FS30D	26,24
Citrato de trietilo	0,76
Talco	3,0
Agua	*
Talco**	2,0
* eliminado durante el procesamiento	
** Se usa talco para mezclar en seco con microesferas para minimizar la carga estática y para impedir la aglomeración durante el almacenamiento.	

Ejemplo 3

La siguiente formulación se usa para estratificar el fármaco sobre esferas de azúcar. Perlas de azúcar y almidón (30/35 de malla, Paulaur Corp., NJ), 6,8 kg se colocan en un procesador de lecho fluido FLM-15 con una columna Wurster de 9" y se fluidizan a 60°C. La suspensión de sales mixtas de anfetaminas (MAS) con HPMC E5 Premium (Dow Chemical) al 1%, y escatol se pulveriza sobre la perla en condiciones adecuadas. Casi no se observa aglomeración y ninguna partícula fina con un rendimiento de al menos el 98%. Los núcleos cargados de fármaco se usan para los recubrimientos entéricos y recubrimientos de liberación sostenida.

TABLA 3

Ingrediente	Cantidad (%)
Perla de almidón y azúcar	82,00
sales mixtas de anfetaminas	11,40
METHOCEL® E5 Premium	0,60
Escatol	3,0
Agua	*
* eliminada durante el procesamiento	

Ejemplo 4

La siguiente formulación se usa para recubrir las pildoritas cargadas de sales mixtas de anfetaminas del ejemplo 3 con la dispersión de recubrimiento de EUDRAGIT.RTM. L 30D-55 (Rohm Pharma, Alemania). 2 kg de pildoritas de MASL se cargan en un procesador de lecho fluido con una columna Wurster reducida equipada con un recubridor de precisión (MP 2/3, Niro Inc.). La dispersión de recubrimiento se prepara dispersando citrato de trietilo, talco y EUDRAGIT L 30D-55 en agua y mezclando durante al menos 30 minutos. En condiciones de fluidización adecuadas, la dispersión de recubrimiento se pulveriza sobre las pildoritas de MASL fluidizadas. La pulverización continúa hasta que se alcanza el nivel de recubrimiento objetivo (20 micrómetros). Las pildoritas recubiertas se secan a 30-35°C durante 5 minutos antes de detener el proceso. Las pildoritas se mezclan adicionalmente con talco para impedir la aglomeración durante el almacenamiento. Las pildoritas de anfetamina con recubrimiento entérico se ensayan en tampones de diferente pH mediante un método de pala USP. El contenido de fármaco se analiza usando HPLC. Los resultados muestran que el recubrimiento entérico retarda la liberación del fármaco de las pildoritas recubiertas hasta después de la exposición a pH 6 o superior.

TABLA 4

Ingrediente	Cantidad (%)
Microesferas de anfetamina del ejemplo 3	68,10
EUDRAGIT® L 30D-55	24,78

Citrato de trietilo	2,52
Talco**	2,60
OPADRY® beige	2,0
Agua	*
* eliminada durante el procesamiento	
** el talco se mezcla con las pildoritas para impedir la aglomeración durante el almacenamiento	

Ejemplo 5

La siguiente formulación se usa para recubrir las pildoritas de anfetamina del ejemplo 3 con la dispersión de recubrimiento de EUDRAGIT.FS30D (Rohm Pharma, Alemania). Las pildoritas de anfetamina (2 kg) se cargan en un procesador de lecho fluido con una columna Wurster reducida (GPGC-15, Glatt). La dispersión de recubrimiento se prepara dispersando citrato de trietilo, talco y EUDRAGIT.FS30D en agua y mezclando durante al menos 30 minutos. En condiciones de fluidización adecuadas, la dispersión de recubrimiento se pulveriza sobre las pildoritas de anfetamina fluidizadas. La pulverización continúa hasta que se alcanza el nivel de recubrimiento objetivo. Las pildoritas recubiertas se secan a 30-35°C durante 5 minutos antes de detener el proceso. Las pildoritas de anfetamina con recubrimiento entérico se ensayan usando un método de pala USP en tampones de diferente pH. El contenido de fármaco se analiza usando HPLC. El recubrimiento entérico retrasa la liberación del fármaco durante varias horas a partir de las pildoritas recubiertas hasta que el valor de pH alcanzaba 6,8 o superior.

TABLA 5

Ingredientes	Cantidad (%)
Pildoritas de anfetamina del ejemplo 3	70,00
EUDRAGIT® FS30D	26,04
Citrato de trietilo	0,76
Talco	3,00
Agua	*
*eliminada durante el procesamiento	

Ejemplo 6

La siguiente formulación se selecciona para recubrir las pildoritas de anfetamina con recubrimiento entérico. Las pildoritas de anfetamina recubiertas del ejemplo 4 o las pildoritas de anfetamina recubiertas del ejemplo 5 (2 kg de cualquiera de ellas) se cargan en un procesador de lecho fluido con una columna Wurster reducida (GPGC-15, Glatt). La dispersión de recubrimiento se prepara mezclando SURELEASE (Colorcon) y agua durante al menos 15 minutos antes de la pulverización. En condiciones de fluidización adecuadas, la dispersión de recubrimiento se pulveriza sobre las pildoritas fluidizadas. La pulverización continúa hasta que se alcanza el nivel de recubrimiento objetivo. Las pildoritas recubiertas se recubren con una fina capa de OPADRY blanco (Colorcon) (2%) para impedir la adhesividad de las pildoritas recubiertas durante el almacenamiento. Las pildoritas recubiertas se secan a continuación a 35-40°C durante 10 minutos antes de descargarlas del lecho. La disolución de fármaco a partir de ambas pildoritas recubiertas se realiza usando un método de pala USP en tampones de diferente pH. El contenido de fármaco se analiza usando HPLC. El recubrimiento SURELEASE al 12% sostiene la liberación de fármaco a partir de las pildoritas recubiertas tanto con EUDRAGIT L 30D-55 como con Eudragit FS30D en tampón a pH 7,5, mientras que el recubrimiento de Eudragit retrasa la liberación del fármaco hasta 2 horas después de que el tampón se cambia de pH 1 a pH 7,5.

TABLA 6

Ingredientes	Cantidad (%)
Microesferas de anfetamina con recubrimiento entérico del ejemplo 4 ó 5	86,00

SURELEASE®	12,00
Agua	*
OPADRY blanco	2,00
* eliminada durante el procesamiento	

Ejemplo 7

La siguiente formulación se usa para estratificar el fármaco sobre esferas de azúcar. Perlas de azúcar y almidón (30/35 de malla, Paulaur Corp., NJ), 6,8 kg se colocan en un procesador de lecho fluido FLM-15 con una columna Wurster de 9" y se fluidizan a 60°C. La suspensión de fármaco con potencial de adicción con HPMC E5 Premium (Dow Chemical) al 1% como aglutinante se pulveriza sobre la perla en condiciones adecuadas. Casi no se observa aglomeración y ninguna partícula fina con un rendimiento de al menos el 98%. Los núcleos cargados de fármaco se usan opcionalmente para preparar recubrimientos entéricos y/o recubrimientos de liberación sostenida similares a los ejemplos 4, 5 y 6. Las microesferas de liberación inmediata obtenidas del ejemplo 7, las microesferas de liberación retardada (microesferas del ejemplo 7 recubiertas además con material entérico), las microesferas de liberación sostenida (microesferas del ejemplo 7 recubiertas además con material de liberación sostenida), y cualquier combinación de microesferas pueden encapsularse con microesferas del ejemplo 2 para reducir el potencial de adicción.

TABLA 7

Ingredientes	Cantidad (%)
Perla de almidón y azúcar	87,90
Sulfato de morfina	11,40
METHOCEL® E5 Premium	0,6
Agua	*
*eliminada durante el procesamiento	

Ejemplo 8 (Formulación de comprimidos de un compuesto de alta potencia)

La siguiente es una formulación de liberación sostenida que contiene tanto sulfato de morfina como oxicodona. Todos los ingredientes se mezclan en un mezclador en forma de V durante 10 minutos y posteriormente se mezclan durante 10 minutos adicionales con la barra intensificadora encendida. La mezcla en polvo se lubrica con estearato de magnesio durante 3 minutos. La mezcla en polvo lubricada se comprime en comprimidos.

TABLA 8

Ingredientes	Cantidad (%)
Poliox	30,00
Celulosa microcristalina	18,2
Sulfato de morfina	20,0
Clorhidrato de oxicodona	11,3
Escatol	5,00
Ácido fumárico	5,00
Behenato de glicerilo	10,00
Estearato de magnesio	0,50

Ejemplo 9

La siguiente formulación se usa para recubrir el núcleo del comprimido del ejemplo 8 con el fin de enmascarar el olor. La solución de recubrimiento se prepara disolviendo el Eudragit E100 en un sistema disolvente (acetona:alcohol isopropílico 50:50). El proceso de recubrimiento se lleva a cabo en un tambor de recubrimiento con ventilación lateral.

TABLA 9

Ingredientes	Cantidad (%)
Núcleo del comprimido del ejemplo 8	85,5
EUDRAGIT® E100	15,0
Acetona	*
Alcohol isopropílico	*
* eliminado durante el proceso	

Ejemplo 10

Se usa un procedimiento similar al ejemplo 8 para este ejemplo de formulación de liberación sostenida. Se mezclan los primeros cinco ingredientes en un mezclador en V durante 10 minutos y posteriormente se mezclan durante 10 minutos adicionales con la barra intensificadora encendida. Se añade estearato de magnesio a la mezcla y se mezclan durante 2 minutos adicionales. Se prensan los comprimidos en una prensa de comprimidos convencional u otra prensa giratoria para dar comprimidos de 75 a 500 mg, dependiendo de la dosis deseada (por ejemplo, 15 mg, 30 mg, 60 mg, y 100 mg de potencia). Los núcleos de comprimido producidos se recubren con Eudragit E100 (véase el ejemplo 9) para fines de enmascaramiento de olores.

TABLA 10

Ingredientes	Cantidad (%)
Poliox	30,0
Celulosa microcristalina	29,0
Fosfato dicálcico (FujiCalin)	15,0
Sulfato de morfina	20,0
Ácido isovalérico	5,0
Estearato de magnesio	1,0

Ejemplo 11

La siguiente formulación se usa para estratificar el agente maloliente (ácido isovalérico) y el colorante indicador (tartrazina) sobre esferas de azúcar. Perlas de azúcar y almidón (30/35 de malla, Paulaur Corp., NJ), 6,8 kg se colocan en un procesador de lecho fluido Glatt GPCG-15 con una columna Wurster de 9" y se fluidizan a 60°C. El sistema de recubrimiento que contiene sacárido de denatonio, tartrazina, y HPMC E5 Premium (Dow Chemical) como aglutinante se pulveriza sobre la perla en condiciones adecuadas. Casi no se observa aglomeración y ninguna partícula fina con un rendimiento de al menos el 98%.

TABLA 11

Ingredientes	Cantidad (%)
Perla de almidón y azúcar	89,4
Ácido isovalérico	5,0
Tartrazina	5,0
Hidroxipropilmetilcelulosa	0,6

Agua	*
* eliminada durante el procesamiento	

Ejemplo 12

La siguiente formulación se usa para recubrir las microesferas del ejemplo 11 con acetato de celulosa como recubrimiento barrera para garantizar contra la fuga del agente maloliente y colorante tartrazina y para minimizar la absorción de estos agentes en el tracto gastrointestinal. 3,6 kg de las microesferas se cargan en un procesador de lecho fluido con una columna Wurster equipada con una boquilla de HS (GPCG-15, Glatt Air Techniques). Acetato de celulosa y citrato de trietilo se disuelven en un sistema disolvente orgánico (acetona:alcohol isopropílico 80:20). En condiciones de fluidización adecuadas, el sistema de recubrimiento se pulveriza sobre las píldoras fluidizadas. Las microesferas de este ejemplo pueden encapsularse con microesferas de liberación sostenida, microesferas de liberación inmediata, microesferas de liberación retardada, o la combinación de cualquiera de estos tipos de microesferas. Además, las microesferas pueden comprimirse con una formulación de comprimido de matriz de liberación sostenida o liberación inmediata para reducir el potencial de adicción.

TABLA 12

Ingredientes	Cantidad (%)
Microesferas del ejemplo 11	70,0
Acetato de celulosa	27,0
Citrato de trietilo	3,0
Acetona:alcohol isopropílico (80:20)	*
* eliminado durante el procesamiento	

Pueden añadirse partículas finas insolubles a las formulaciones de los ejemplos 1, 3, 7 y 8 para obtener microesferas que contienen un agente maloliente, indicador colorante y partículas finas insolubles o microesferas que contienen ingrediente farmacéutico activo (IFA) y partículas finas insolubles cargadas de fármaco. Como alternativa, las partículas finas insolubles pueden encapsularse o comprimirse con gránulos, microesferas o minicompriados o fármacos de interés recubiertos.

Ejemplo 13

Este ejemplo describe la preparación de una forma de dosificación de parche transdérmico de la invención. Una mezcla de metilfenidato-polímero se prepara combinando 20 partes de metilfenidato, 1 parte de escatol, 1 parte de tartrazina, 1,3 partes de lecitina, 1 parte de dipropilenglicol, 0,8 partes de ácido oleico, 2,5 partes de polidimetilsiloxano, 63,6 partes de poliacrilato, y > 85,6 partes de polisiloxano, y se mezclan bien en un recipiente apropiado. Se añade metilfenidato como una solución en acetato de etilo mezclado junto con el poliacrilato. La composición resultante tiene las concentraciones de ingrediente en seco, después de la eliminación de disolventes del proceso volátiles, que se muestra en la Tabla 13. La formulación se transfiere a continuación a una operación de recubrimiento donde se aplica sobre un papel antiadherente protector a un grosor especificado y controlado. El producto recubierto se hace pasar a continuación a través de un horno para eliminar todos los disolventes de procesamiento volátiles. El producto seco sobre el papel antiadherente se une a continuación al material de homeado y se enrolla en rollos. Unidades de dosificación de tamaño y la forma apropiados se troquelan a partir del material de rollo y a continuación se embolsan.

TABLA 13

Ingredientes	Cantidad (%)
polisiloxano (adhesivo de silicona de Dow Corning X7-4919)	42,8
poliacrilato (adhesivo acrílico de National Starch, Duro-Tak 80-1194)	28,6
polidimetilsiloxano fluido (fluido médico 360 de Dow Corning)	2,5
lecitina	1,3

propilenglicol	1,0
dipropilenglicol	1,0
ácido oleico	0,8
metilfenidato base	20,0
Escatol	1,0
tartrazina	1,0

VENTAJAS DE LA INVENCIÓN

5 La presente invención proporciona una combinación de tres estrategias eficaces para reducir el potencial de adicción para formas de dosificación de fármacos psicoactivos. Agentes malolientes y opcionalmente indicadores colorantes y/o materia particulada fina se añaden a formas de dosificación de formulaciones de fármaco psicoactivo de venta con receta para reducir el potencial de adicción de las formulaciones de fármaco. Los agentes malolientes e indicadores colorantes pueden incorporarse en microesferas disuasorias que tienen un recubrimiento barrera. Las microesferas pueden fabricarse por separado de la fabricación de la forma de dosificación farmacéutica de potencial adictivo reducido. Dichas microesferas disuasorias "universales" pueden acortar el tiempo de desarrollo del producto y minimizar el impacto de los agentes malolientes/indicadores colorantes sobre el rendimiento del producto. Las microesferas disuasorias también pueden formularse de modo que los agentes malolientes/indicadores colorantes no sean liberados en condiciones normales de administración para minimizar posibles efectos adversos de estos agentes.

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación que tiene potencial adictivo reducido que comprende un fármaco psicoactivo como ingrediente farmacéutico activo, y:

(1) un agente maloliente en una forma que no crea un olor desagradable cuando la forma de dosificación del fármaco es administrada correctamente, pero que crea un olor desagradable cuando se tritura o se extrae y se administra por vía nasal, por inhalación, por vía oral, por vía bucal o por vía sublingual; y opcionalmente

(2) un colorante indicador en una forma que no crea color cuando la forma de dosificación del fármaco es administrada correctamente, pero que colorea o tiñe tejido humano cuando se tritura o se extrae; y/o

(3) materia particulada insoluble fina; en la que dicho agente maloliente está contenido en un gránulo, microesfera o comprimido recubierto con un recubrimiento barrera.

2. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho colorante indicador está contenido en un gránulo, microesfera o comprimido recubierto con un recubrimiento barrera.

3. La forma de dosificación de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, en la que dicho recubrimiento barrera es un recubrimiento protector, recubrimiento entérico o recubrimiento de liberación sostenida farmacéuticamente aceptable o combinaciones de los mismos.

4. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 3, en la que dicho recubrimiento protector se selecciona entre el grupo constituido por hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, copolímero de polivinilpirrolidona/acetato de vinilo y polímeros catiónicos dependientes de pH solubles en fluido gástrico hasta pH 5,0.

5. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 3, en la que dicho recubrimiento entérico es un polímero sensible al pH que se disuelve a un pH mayor de 4,5, después de un tiempo de retardo seleccionado, o después de que la unidad recubierta pasa a través del estómago.

6. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 5, en la que dicho polímero sensible al pH se selecciona entre el grupo constituido por ftalato de acetato de celulosa, trimelitato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de acetato de polivinilo, carboximetilcelulosa y ésteres metílicos de ácido metacrílico/ácido metacrílico copolimerizados.

7. La forma de dosificación de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, en la que dicho gránulo, microesfera o comprimido está recubierto con un recubrimiento que no se disuelve en el tracto gastrointestinal.

8. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el recubrimiento que no se disuelve en el tracto gastrointestinal se selecciona entre el grupo constituido por acetato de celulosa, butirato de acetato de celulosa, propionato de acetato de celulosa, etilcelulosa, poliácido de etilo, polimetacrilato de metilo y policloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo.

9. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho agente maloliente se selecciona entre el grupo constituido por extracto en bruto de valeriana, ácido isovalérico, betaína, anisol, aceite de ajo, extracto en bruto de ajo, aceite de pescado, escatol, metilarginina, taurina, trimetilamina, trietilamina y ácido 3-metil-2-hexanoico.

10. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 9, en la que dicho agente maloliente se selecciona entre el grupo constituido por ácido isovalérico y escatol.

5 11. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho colorante indicador se selecciona entre el grupo constituido por rojo allura, amaranto, azul brillante, cantaxantina, carmín, carmoisina, caroteno, curcumina, eritrosina, verde S, carmín índigo, óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, azul patente, floxina O, ponceau 4R, amarillo de quinoleína, riboflavina, amarillo ocaso, tartrazina, dióxido de titanio, negro de humo vegetal, achiote, remolacha, zanahoria negra, grosella negra, caramelo, carmín, laca carmín, clorofila, cochinilla, saúco, piel de uva/zumo de uva, malta, pimentón, col lombarda, cúrcuma y antocianinas.

10 12. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 11, en la que dicho colorante indicador es tartrazina.

15 13. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha materia particulada insoluble fina se selecciona entre el grupo constituido por policarbofilo, copolímero de ácido metacrílico, celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico, crospovidona, croscarmelosa sódica, talco y dióxido de silicio.

14. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1, que es una cápsula.

20 15. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1, que es un comprimido.

16. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1, que es un parche transdérmico.

25 17. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1, que es una suspensión líquida.