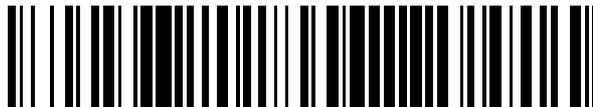


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 509 497**

51 Int. Cl.:

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 9/24 (2006.01)

A61K 9/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2009 E 09832764 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.07.2014 EP 2367541**

54 Título: **Formulación de liberación controlada para evitar un uso indebido**

30 Prioridad:

16.12.2008 US 138092 P

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

17.10.2014

73 Titular/es:

**PALADIN LABS INC. (33.3%)
6111 Royalmount Avenue, Suite 102
Montreal, QC H4P 2T4, CA;
PALADIN LABS EUROPE LIMITED (33.3%) y
PALADIN LABS (BARBADOS) INC. (33.3%)**

72 Inventor/es:

**RAHMOUNI, MILOUD;
GERVAIS, SONIA;
SANT, VINAYAK;
SMITH, DAMON;
DUFFAYET, FRÉDÉRIC;
RUSTOM, SHAMS;
EL-JAMMAL, ALI;
NDONG, JEAN-MICHEL;
BOURSIQUOT, BOBBY-ERNST y
BICHARA, ALI**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 509 497 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

Formulación de liberación controlada para evitar un uso indebido

Solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica el beneficio y la prioridad de la patente de EE. UU. en trámite 2010239662.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere de forma general a una formulación de liberación controlada para la administración de al menos un agente farmacéuticamente activo y, más específicamente, la invención se refiere a una formulación de liberación controlada para evitar un uso indebido, que mantiene sus propiedades de liberación controlada para al menos un agente farmacéuticamente activo incluso cuando se divide en dos o se tritura y se expone a diversos medios.

Antecedentes de la invención

Aunque se han realizado avances significativos en el campo de la administración de fármacos, sigue existiendo preocupación por los fármacos objeto de toxicomanías (por ejemplo, analgésicos opioides). Además, el número de pacientes legítimos que usan estos fármacos de forma indebida, ya sea deliberadamente o de forma accidental, representa un problema médico grave. En particular, puede aumentar el riesgo de los pacientes cuando se usan formulaciones de liberación controlada porque, típicamente, en estas formulaciones se incorporan cantidades mayores del agente farmacéuticamente activo para facilitar la frecuencia de dosificación reducida. Sin embargo, aunque las formulaciones de liberación controlada ofrecen más comodidad y, con frecuencia, un perfil de acontecimientos adversos mejorado, se pueden producir problemas graves si el mecanismo de liberación controlada se ve afectado de algún modo, por ejemplo, si se mastica o se muele accidentalmente o se daña de otro modo el comprimido o si se toma junto con alcohol. En estas situaciones, la liberación inmediata del agente farmacéuticamente activo seguida de la absorción rápida de hasta la dosis diaria total del agente farmacéutico pueden tener consecuencias potencialmente mortales.

Si bien se han probado varios planteamientos para abordar el abuso y el uso indebido de determinados fármacos, incluidos, por ejemplo, el uso de formulaciones aversivas, formulaciones agonistas/antagonistas y formulaciones de profármaco, la comercialización de estos planteamientos ha estado limitada hasta la fecha.

Las formulaciones aversivas son formulaciones que contienen una sustancia nociva, tal como capsaicina, un emético, o niacina. El objetivo es evitar el abuso deliberado al causar una reacción dolorosa o desagradable de otro modo en caso de que se triture o dañe de otro modo la formulación antes de su ingesta. Por ejemplo, las publicaciones de patente de EE. UU. N.º 2003/0068370, 2003/0068392 y 2007/0020188 describen la incorporación de agentes aversivos (p. ej., un agente amargo, un irritante o un agente emético) en una dosificación que contiene un analgésico opioide. Los agentes aversivos disuaden al toxicómano de manipular la forma farmacéutica y a continuación inhalar o inyectarse la dosificación manipulada. En este tipo de formulaciones no se aborda el riesgo potencial de estos aditivos para el consumidor legítimo que daña accidentalmente el comprimido.

Las formulaciones antagonistas contienen inhibidores (antagonistas) del fármaco terapéutico. Cuando se tritura la formulación, se pretende que los inhibidores impidan o anulen la acción del agente farmacéuticamente activo, de modo que se reduzca o elimine todo beneficio para usos no médicos. Por ejemplo, la naloxona se combina con pentazocina (Talwin®, comercializado por Sanofi-Winthrop) para disuadir del abuso de pentazocina por vía parenteral. Se pretende que la naloxona bloquee la unión de la pentazocina a los receptores opioides. De modo similar, se ha añadido naloxona a una formulación que contiene buprenorfina (Temgesic®, comercializado por Reckitt & Colman). Además, se ha añadido naltrexona, un antagonista de los receptor opioides, a una formulación que contiene morfina (Embeda®, comercializado por King Pharmaceuticals, Inc.). No obstante, se entiende que este planteamiento puede exponer a los pacientes legítimos a fármacos innecesarios y, potencialmente, puede inhibir el tratamiento eficaz debido a que se pueden liberar los inhibidores durante el paso normal a través del tubo gastrointestinal. Estas formulaciones también asumen que se puede lograr la inhibición eficaz (es decir, que se pueden hacer coincidir la biodisponibilidad, la farmacocinética y las afinidades relativas del agonista y el antagonista con el fin de provocar una inhibición eficaz en el receptor al que se destinan). En las patentes de EE. UU. N.º 3.773.955 y 3.966.940, por ejemplo, se describen formulaciones que contienen combinaciones de agonistas y antagonistas opioides, en las que el antagonista no bloquea el efecto terapéutico cuando la mezcla se administra por vía oral, pero bloquea la analgesia, la euforia o la dependencia física cuando un toxicómano se la administra por vía parenteral en forma triturada.

Las formulaciones de profármaco se basan en la conversión metabólica in vivo del profármaco en el fármaco activo por enzimas que se encuentran, por ejemplo, en el tubo gastrointestinal. Aunque estas formulaciones pueden evitar la euforia por administración por vía intravenosa o nasal del fármaco, no abordan los problemas relacionados con la posible intoxicación (por ejemplo, intoxicación con alcohol) tras la administración oral.

Debido a estas limitaciones con las tecnologías existentes, sigue existiendo la necesidad de proporcionar

formulaciones de liberación controlada para evitar un uso indebido que puedan reducir el riesgo de abuso intencionado y de uso indebido accidental de formulaciones que contienen un agente farmacéuticamente activo.

Sumario de la invención

5 La invención se basa, en parte, en el descubrimiento de que es posible crear un soporte de administración de fármacos donde las composiciones son formas farmacéuticas orales que permiten la liberación controlada de al menos un agente farmacéuticamente activo dispuesto en la formulación después de seccionarlo (por ejemplo, dividirlo en dos) o triturarlo. El soporte es particularmente útil para la administración de agentes farmacéuticamente activos que son susceptibles de un uso indebido (ya sea deliberado o accidental, pero en cualquier caso que provoque daños), abuso y/o que tenga un índice terapéutico estrecho. Los agentes susceptibles de un uso indebido
10 dañino o abuso incluyen, por ejemplo, analgésicos (por ejemplo, analgésicos opioides), agentes hipnóticos, agentes ansiolíticos y agentes estimulantes del sistema nervioso central (SNC) y el aparato respiratorio. Los ejemplos de fármacos de índice terapéutico estrecho incluyen teofilina, carbonato de litio y digoxina.

15 En un aspecto, la invención proporciona una composición sólida (forma farmacéutica oral) para la administración oral de al menos un agente farmacéuticamente activo. La composición comprende (a) una primera capa que comprende una primera población de micropartículas de liberación controlada que tienen al menos un agente farmacéuticamente activo dispuesto en su interior; (b) una segunda capa que comprende un agente farmacéuticamente activo dispuesto en su interior; y (c) un material superabsorbente dispuesto en el interior de la primera capa, de la segunda capa o tanto en la primera capa como en segunda capa. En otro aspecto, la invención
20 proporciona una composición sólida (forma farmacéutica oral) para la administración oral de al menos un agente farmacéuticamente activo. La composición comprende (a) una primera capa que comprende un material superabsorbente y una primera población de micropartículas de liberación controlada que tienen al menos un agente farmacéuticamente activo dispuesto en su interior; y (b) una segunda capa que comprende un agente farmacéuticamente activo dispuesto en su interior.

25 En cada uno de los aspectos anteriores, cuando se expone la composición intacta a un entorno acuoso, inicialmente, el agente farmacéuticamente activo dispuesto en la segunda capa se libera a una velocidad más rápida que el agente farmacéuticamente activo dispuesto en la primera capa. Se libera al menos un agente farmacéuticamente activo de la formulación intacta a lo largo de un periodo de tiempo prolongado (por ejemplo, durante al menos 6 horas, al menos 8 horas, al menos 12 horas, al menos 18 horas o al menos 24 horas). En determinados modos de realización, se evita que al menos 50 %, preferentemente el 60 %, más preferentemente el 70 % y aún más preferentemente el 80 % de al menos un agente farmacéuticamente activo se libere de forma sustancialmente
30 inmediata (por ejemplo, en un plazo de 30 minutos) a partir de la formulación intacta.

35 Además, cuando se tritura la composición y se expone a un entorno acuoso, el material superabsorbente se hincha para crear un gel duro y rígido que atrapa las micropartículas, que permanecen sustancialmente intactas. Como consecuencia, y además de las propiedades de liberación controlada proporcionadas por las propias micropartículas, el gel duro, en función de su composición, puede permitir la liberación controlada de al menos un agente farmacéuticamente activo dispuesto en su interior. En función del modo de abuso, las composiciones de la invención crean una experiencia desagradable para el toxicómano, dificultan la extracción del agente farmacéuticamente activo y/o evitan la absorción rápida. Por ejemplo, cuando se tritura y se esnifa por una fosa nasal, el material superabsorbente produce un gel duro que crea una experiencia desagradable. Además, si se tritura y se expone a
40 un medio de extracción, el material superabsorbente puede absorber todo el medio de extracción. El gel resultante puede ser difícil de empujar a través de la aguja de una jeringuilla. Además, cuando se trituran y se administran, las micropartículas, o una combinación de las micropartículas y el gel, mantienen la liberación controlada del agente farmacéuticamente activo y reducen o eliminan la posibilidad de la absorción rápida. En determinados modos de realización, se evita que al menos 50 %, preferentemente el 60 %, más preferentemente el 70 % y aún más preferentemente el 80 % de al menos un agente farmacéuticamente activo se libere de forma sustancialmente
45 inmediata (por ejemplo, en un plazo de 30 minutos) a partir de la formulación. Como consecuencia, las composiciones de la invención evitan la absorción rápida en agua, alcohol (por ejemplo, etanol) y otros medios de pH diversos incluso si se han roto o triturado las formulaciones.

50 El agente farmacéuticamente activo presente en la primera capa y el agente farmacéuticamente activo presente en la segunda capa pueden ser el mismo. De forma alternativa, pueden ser diferentes, de modo que hay un primer agente farmacéuticamente activo presente en las micropartículas de la primera capa y un segundo agente farmacéuticamente activo diferente presente en la segunda capa. Por otro lado, la primera capa puede comprender también otro agente farmacéuticamente activo, que puede estar en forma libre o estar presente en el interior de las micropartículas. Además, opcionalmente, el agente farmacéuticamente activo dispuesto en la segunda capa puede
55 estar presente en una segunda población de micropartículas de liberación controlada.

La composición tiene varias capas y puede comprender dos, tres, cuatro o más capas diferentes. En un modo de realización, la primera capa es adyacente a la segunda capa. Así, las dos capas pueden formar una composición de bicapa. En otro modo de realización, la composición comprende una tercera capa, que puede ser adyacente a la primera capa, adyacente a la segunda capa o estar dispuesta entre la primera capa y la segunda capa.

Al menos un agente farmacéuticamente activo presente en la segunda capa se libera inicialmente (por ejemplo, en los primeros 15 minutos o en los primeros 30 minutos después de la exposición a un entorno acuoso) a una velocidad más rápida que el agente farmacéuticamente activo de la primera capa. Esto se puede lograr por medio de una serie de planteamientos. Por ejemplo, el agente farmacéuticamente activo de la primera capa se dispone en micropartículas de liberación controlada mientras que el agente farmacéuticamente activo de la segunda capa no está presente en el interior ni asociado de otro modo con las micropartículas de liberación controlada. Además, la primera capa puede comprender una primera matriz de liberación controlada, mientras que la segunda capa puede comprender una matriz de liberación inmediata. De forma alternativa, la primera capa puede comprender una primera matriz de liberación controlada, mientras que la segunda capa comprende una segunda matriz de liberación controlada diferente, en la que la primera matriz de liberación controlada tiene una cinética de liberación más lenta que la segunda matriz de liberación controlada. Se entiende que una forma farmacéutica en particular variará en función del agente o los agentes farmacéuticamente activos que quieran administrar y al perfil de liberación deseado para cada agente farmacéuticamente activo.

En la puesta en práctica de la invención se pueden usar una variedad de materiales superabsorbentes. El material superabsorbente puede ser polimérico, lo que puede incluir, por ejemplo, polisacáridos, derivados de polisacáridos y polímeros sintéticos. Los polímeros ejemplares incluyen, por ejemplo, un copolímero de injerto de almidón, un derivado reticulado de carboximetilcelulosa, un fosfato de hidroxipropil dialmidón reticulado, un copolímero de injerto de acrilonitrilo y almidón hidrolizado y un copolímero de injerto de ácido acrílico y almidón neutralizado, poli(ácido acrílico), poli(ácido acrilamido metilpropano sulfónico), poli(ácido vinil acético), poli(ácido vinil fosfónico), poli(ácido vinil sulfónico), copolímero de isobutileno y anhídrido maleico, carboximetil celulosa, ácido algínico, carragenina, poli(ácido aspártico), poli(ácido glutámico), poli(vinil amina), poli(hidróxido de dialil dimetil amonio), poli(hidróxido de acrilamidopropil trimetil amonio), poli(éter vinílico de amino propanol), polialilamina, quitosano, polilisina, poliglutamina, policarbófilo, policarbófilo de calcio, poli(ácido metacrílico), poli(ácido acrílico) y mezclas de los mismos. En un modo de realización preferente, el material superabsorbente es policarbófilo.

El material superabsorbente puede constituir desde aproximadamente el 1 % hasta aproximadamente el 70 % (p/p) de la capa en la que está presente (p. ej., la primera capa, la segunda capa, o tanto la primera como la segunda capa o la tercera capa opcional) o desde aproximadamente el 4 % hasta aproximadamente el 50 % (p/p) de la capa en la que está presente (p. ej., la primera capa, la segunda capa, o tanto la primera como la segunda capa o la tercera capa opcional).

Como se analiza anteriormente, la primera capa, la segunda capa, o tanto la primera como la segunda capa pueden comprender además un agente de liberación controlada. Los agentes de liberación controlada ejemplares incluyen, por ejemplo, succinato de acetato, un derivado de polivinilo, poli(óxido de etileno), poli(ácido acrílico), almidón modificado, almidón reticulado rico en amilosa, hidroxipropil almidón, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, celulosa, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa, acetato de celulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, ftalato de celulosa, acetato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, acetato propionato de celulosa, acetato succinato de celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato trimelitato de celulosa, poloxámero, povidona, ácido algínico, alginato de sodio, polietilenglicol, alginato de polietilenglicol, gomas (por ejemplo, gomas xantanas), polimetacrilato, un copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo, un copolímero de poli(éter metil vinílico) y anhídrido de ácido malónico, un copolímero de poli(éter metil vinílico) y ácido malónico o los ésteres etílicos, isopropílicos, n-butílicos de los mismos, zeína y mezclas de cualesquiera de los anteriores. Además, la primera capa, la segunda capa o tanto la primera como la segunda capa pueden comprender además un diluyente, un lubricante, un deslizante o una mezcla de los mismos. La segunda capa puede comprender además un disgregante. Preferentemente, los disgregantes se omiten de la primera capa, porque al exponer las composiciones intactas a un entorno acuoso, los disgregantes de la primera capa pueden hacer que la primera capa se separe, de modo que se permite que el material superabsorbente se hinche prematuramente y cree un gel duro.

Se entiende que la composición puede comprender además un recubrimiento que encapsule la primera capa y la segunda capa. El recubrimiento puede ser un recubrimiento no funcional (recubrimiento estético) o funcional. Los recubrimientos funcionales ejemplares incluyen un recubrimiento de liberación controlada (por ejemplo, un recubrimiento de liberación retardada, tal como un recubrimiento entérico), una barrera frente a la humedad o una película enmascaradora del sabor. El recubrimiento de liberación controlada puede incluir un agente de liberación controlada y/o puede ser un recubrimiento de película de liberación controlada.

Las micropartículas de liberación controlada presentes en la primera capa y opcionalmente presentes en la segunda capa pueden comprender un agente de liberación controlada (por ejemplo, almidón reticulado rico en amilosa comercializado con el nombre comercial CONTRAMID® de Labopharm, Inc., Laval, Canadá) que controla la liberación del agente farmacéuticamente activo dispuesto en su interior y/o una película o un recubrimiento de liberación controlada. Las micropartículas tiene un diámetro promedio en el intervalo de desde aproximadamente 1 µm hasta aproximadamente 1000 µm. Las micropartículas, debido a su pequeño tamaño y su gran radio de curvatura, resisten la trituración si se tritura la formulación, por ejemplo, con un triturador de pastillas convencional o entre cucharas o con la mano de un mortero. En un modo de realización, las micropartículas tienen un diámetro promedio en el intervalo de desde aproximadamente 200 µm hasta aproximadamente 900 µm, o desde aproximadamente 300 µm hasta aproximadamente 800 µm. Las micropartículas en determinadas circunstancias tienen un diámetro promedio de aproximadamente 700 µm. En otro modo de realización, las micropartículas de

liberación controlada tienen un diámetro promedio en el intervalo de desde aproximadamente 1 μm hasta aproximadamente 400 μm , desde aproximadamente 5 μm hasta aproximadamente 300 μm , o desde aproximadamente 10 μm hasta aproximadamente 200 μm . Las micropartículas pueden tener un diámetro promedio de aproximadamente 100 μm . Las micropartículas de liberación controlada incluidas en la primera capa y

5

opcionalmente en la segunda capa pueden estar recubiertas con una o más películas de liberación controlada. Las composiciones de la invención tienen determinadas propiedades. Por ejemplo, en determinados modos de realización, cuando se tritura la composición y se expone a 900 ml de agua en un aparato de tipo I de la farmacopea de Estados Unidos con agitación a 100 rpm durante 30 minutos a 37 °C, se libera al agua menos de aproximadamente el 50 % en peso u opcionalmente menos de aproximadamente el 25 % en peso del agente farmacéuticamente activo presente originalmente en la composición antes de romperla y triturarla. De forma alternativa, o además, cuando se tritura la composición y se expone a 900 ml de una solución acuosa que contiene el 60 % de etanol (v/v) en un aparato de tipo I de la farmacopea de Estados Unidos con agitación a 100 rpm durante 30 minutos a 37 °C, se libera a la solución acuosa menos de aproximadamente el 50 % en peso u opcionalmente menos de aproximadamente el 25 % en peso del agente farmacéuticamente activo presente originalmente en la composición antes de romperla.

10

15

Se entiende que las formas farmacéuticas orales de la invención pueden tener forma de cápsula, comprimido oblongo, pastilla o comprimido.

En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento que permite la liberación controlada de un agente farmacéuticamente activo a un mamífero, por ejemplo, un ser humano. El procedimiento comprende administrar por vía oral a un individuo que necesita el agente farmacéuticamente activo una o más de las composiciones de liberación controlada descritas en el presente documento.

20

Breve descripción de los dibujos

Estos objetivos, características y ventajas de la invención anteriores y otros resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción de modos de realización preferentes, ilustrados en los dibujos adjuntos. Los elementos con referencias iguales identifican características comunes en los dibujos correspondientes. Los dibujos no están necesariamente a escala, sino que se hace hincapié en la ilustración de los principios de la presente invención, en los que:

25

La **FIGURA 1** muestra una representación esquemática de composiciones de liberación controlada para evitar un uso indebido ejemplares. En las **FIGURAS 1A y 1B**, las composiciones son bicapas no recubiertas; en las **FIGURAS 1C y 1D**, las composiciones son bicapas recubiertas. En las **FIGURAS 1A y 1C**, las micropartículas de liberación controlada que contienen un agente farmacéuticamente activo están dispuestas en el interior de una primera capa (**FIGURAS 1A y 1C**) y un agente farmacéuticamente activo, que puede ser igual o diferente, está dispuesto en el interior de una segunda capa de la composición de bicapa. En las **FIGURAS 1B y 1D**, la segunda capa de las composiciones de bicapa también comprenden micropartículas que contienen un agente farmacéuticamente activo, que puede ser igual o diferente del agente farmacéuticamente activo de las micropartículas dispuestas en el interior de la primera capa.

30

35

La **FIGURA 2** muestra una representación esquemática de formulaciones de liberación controlada para evitar un uso indebido ejemplares que son similares a las presentadas en las **FIGURAS 1C y 1D**, excepto porque los recubrimientos son recubrimientos funcionales, por ejemplo, un recubrimiento de liberación controlada que se puede lograr por uno o más de los siguientes: una película de liberación controlada, un agente de liberación controlada y micropartículas de liberación controlada. En la **FIGURA 2A**, micropartículas de liberación controlada que contienen un agente farmacéuticamente activo están dispuestas en el interior de la primera capa y en la **FIGURA 2B** las micropartículas de liberación controlada están presentes en el interior tanto de la primera capa como de la segunda capa.

40

Las **FIGURAS 3A y 3B** son gráficas que muestran el perfil de disolución in vitro de la oxycodona HCl (**FIGURA 3A**) y el paracetamol (**FIGURA 3B**) a partir de una formulación de liberación controlada ejemplar de la invención intacta en un aparato de tipo III de la farmacopea de Estados Unidos. La **FIGURA 3A** muestra el perfil de liberación de la oxycodona HCl en tampón de fosfato de potasio a pH 6,8 durante 12 horas (- Δ -), en ácido clorhídrico 0,1 M a pH 1,2 durante 12 horas (- \bullet -), en ácido clorhídrico 0,1 M a pH 1,2 durante 1 hora seguido de tampón de fosfato de potasio a pH 6,8 durante 11 horas (- \blacksquare -) y en etanol al 40 % (- \blacktriangledown -). La **FIGURA 3B** muestra el perfil de liberación del paracetamol en tampón de fosfato de potasio a pH 6,8 durante 12 horas (- Δ -), en ácido clorhídrico 0,1 M a pH 1,2 durante 12 horas (- \bullet -), en ácido clorhídrico 0,1 M a pH 1,2 durante 1 hora seguido de tampón de fosfato de potasio a pH 6,8 durante 11 horas (- \blacksquare -) y en etanol al 40 % (- \blacktriangledown -).

50

Las **FIGURAS 4A y 4B** son gráficas que muestran el perfil de disolución in vitro de la oxycodona HCl a partir de mitades de comprimidos (**FIGURA 4A**) y de cuartos de comprimidos (**FIGURA 4B**) de tres lotes de una formulación de liberación controlada ejemplar de la invención en un aparato de tipo I de la farmacopea de Estados Unidos en tampón de fosfato de potasio a pH 6,8.

55

Las **FIGURAS 5A y 5B** son gráficas que muestran el perfil de disolución in vitro del paracetamol a partir de mitades

de comprimidos (**FIGURA 5A**) y de cuartos de comprimidos (**FIGURA 5B**) de tres lotes de una formulación de liberación controlada ejemplar de la invención en un aparato de tipo I de la farmacopea de Estados Unidos en tampón de fosfato de potasio a pH 6,8.

5 Las **FIGURAS 6A** y **6B** son gráficas que muestran el perfil de disolución in vitro de la oxycodona HCl (**FIGURA 6A**) y el paracetamol (**FIGURA 6B**) a partir de una formulación de liberación controlada ejemplar de la invención triturada en un aparato de tipo I de la farmacopea de Estados Unidos. La **FIGURA 6A** muestra el perfil de liberación de la oxycodona HCl en solución acuosa de fosfato de potasio acidificada a pH 3,0 (-□-), tampón de fosfato de potasio a pH 6,8 (-▲-), solución acuosa de fosfato de potasio basificada a pH 10,0 (-◇-), agua (-●-), etanol al 20 % (-▽-) y etanol al 40 % (-◆-). La **FIGURA 6B** muestra el perfil de liberación del paracetamol en solución acuosa de fosfato de potasio acidificada a pH 3,0 (-□-), tampón de fosfato de potasio a pH 6,8 (-▲-), solución acuosa de fosfato de potasio basificada a pH 10,0 (-◇-) y agua (-●-).

15 Las **FIGURAS 7A** y **7B** son gráficas que muestran el perfil de disolución in vitro de la oxycodona HCl (**FIGURA 7A**) y el paracetamol (**FIGURA 7B**) a partir de una formulación de liberación controlada ejemplar de la invención intacta en un aparato de tipo III de la farmacopea de Estados Unidos. La **FIGURA 7A** muestra el perfil de liberación de la oxycodona HCl en ácido clorhídrico 0,1 M a pH 1,2 durante 12 horas (-●-), en tampón de fosfato de potasio a pH 6,8 durante 12 horas (-△-) y en ácido clorhídrico 0,1 M a pH 1,2 durante 1 hora seguido de tampón de fosfato de potasio a pH 6,8 durante 11 horas (-■-). La **FIGURA 7B** muestra el perfil de liberación del paracetamol en ácido clorhídrico 0,1 M a pH 1,2 durante 12 horas (-●-), en tampón de fosfato de potasio a pH 6,8 durante 12 horas (-△-) y en ácido clorhídrico 0,1 M a pH 1,2 durante 1 hora seguido de tampón de fosfato de potasio a pH 6,8 durante 11 horas (-■-).

20 Las **FIGURAS 8A** y **8B** son gráficas que muestran el perfil de disolución in vitro de la oxycodona HCl (**FIGURA 8A**) y el paracetamol (**FIGURA 8B**) a partir de una formulación de liberación controlada ejemplar de la invención triturada en un aparato de tipo I de la farmacopea de Estados Unidos. La **FIGURA 8A** muestra el perfil de liberación de la oxycodona HCl en tampón de fosfato de potasio a pH 6,8 (-△-) y ácido clorhídrico 0,1 M a pH 1,2 (-●-). La **FIGURA 8B** muestra el perfil de liberación del paracetamol en tampón de fosfato de potasio a pH 6,8 (-△-) y ácido clorhídrico 0,1 M a pH 1,2 (-●-).

La **FIGURA 9** es una gráfica que muestra el perfil de disolución in vitro de un modo de realización de bicapa recubierto que contiene 20 mg de oxycodona HCl/650 mg de paracetamol, donde la liberación de la oxycodona se midió en un aparato de tipo III de la farmacopea de Estados Unidos a 100 rpm durante doce horas, en ácido clorhídrico 0,1 M a pH 1,2 durante 1 hora y después en tampón de fosfato de potasio a pH 6,8 durante 11 horas.

30 Las **FIGURAS 10A** y **10B** son gráficas que muestran el perfil de disolución in vitro de la oxycodona HCl (**FIGURA 10A**) y el paracetamol (**FIGURA 10B**) a partir de una formulación de liberación controlada ejemplar de la invención intacta en un aparato de tipo III de la farmacopea de Estados Unidos. La **FIGURA 10A** muestra el perfil de liberación de la oxycodona HCl en tampón de fosfato de potasio a pH 6,8 (-●-) y la **FIGURA 10B** muestra el perfil de liberación del paracetamol en tampón de fosfato de potasio a pH 6,8 (-●-).

35 Las **FIGURAS 11A** y **11B** son gráficas que muestran el perfil de disolución in vitro de la oxycodona HCl (**FIGURA 11A**) y el paracetamol (**FIGURA 11B**) a partir de una formulación de liberación controlada ejemplar de la invención triturada en un aparato de tipo I de la farmacopea de Estados Unidos. La **FIGURA 11A** muestra el perfil de liberación de la oxycodona HCl en tampón de fosfato de potasio a pH 6,8 (-●-) y la **FIGURA 11B** muestra el perfil de liberación del paracetamol en tampón de fosfato de potasio a pH 6,8 (-●-).

40 La **FIGURA 12** es una gráfica que muestra el perfil de disolución in vitro del metilfenidato a partir de cuatro formulaciones de liberación controlada ejemplares de la invención intactas en un aparato de tipo II de la farmacopea de Estados Unidos en agua acidificada a pH 3,5.

45 Las **FIGURAS 13A** y **13B** son gráficas que muestran el perfil de disolución in vitro de la oxycodona HCl (**FIGURA 13A**) y el paracetamol (**FIGURA 13B**) a partir de tres formulaciones de liberación controlada ejemplares de la invención intactas en un aparato de tipo III de la farmacopea de Estados Unidos en tampón de fosfato a pH 6,8.

Las **FIGURAS 14A** y **14B** son gráficas que muestran los perfiles de disolución in vitro de la oxycodona HCl (**FIGURA 14A**) y el paracetamol (**FIGURA 14B**) a partir de formulaciones de liberación controlada ejemplares de la invención no recubiertas trituradas medidos en un aparato de tipo I de la farmacopea de Estados Unidos en tampón de fosfato de potasio a pH 1,2 (-●-), a pH 6,8 (-□-) y a pH 10 (-▼-), en agua (-▲-) y en etanol al 40 % (-◆-).

50 Las **FIGURAS 15A** y **15B** son gráficas que muestran los perfiles de disolución in vitro de la oxycodona HCl (**FIGURA 15A**) y el paracetamol (**FIGURA 15B**) a partir de formulaciones de liberación controlada ejemplares de la invención enteras y divididas en dos medidos en un aparato de tipo III de la farmacopea de Estados Unidos. La **FIGURA 15A** muestra los perfiles de liberación de la oxycodona HCl en comprimidos completos en tampón de fosfato a pH 6,8 (-■-), comprimidos completos en etanol al 40 % (-◆-), comprimidos divididos en dos en tampón de fosfato a pH 6,8 (-●-) y comprimidos divididos en dos en etanol al 40 % (-△-). La **FIGURA 15B** muestra los perfiles de liberación del paracetamol en comprimidos completos en tampón de fosfato a pH 6,8 (-■-), comprimidos completos en etanol al 40 % (-◆-), comprimidos divididos en dos en tampón de fosfato a pH 6,8 (-●-) y comprimidos divididos en dos en etanol al 40 % (-△-).

La **FIGURA 16** es una gráfica que muestra los perfiles de disolución in vitro de la oxycodona HCl (-●-) y el paracetamol (-○-) a partir de formulaciones de liberación controlada ejemplares de la invención intactas medidos en un aparato de tipo III de la farmacopea de Estados Unidos durante 1 hora en medio ácido, a pH 1,2, seguido de 11 horas en tampón de fosfato, a pH 6,8.

- 5 La **FIGURA 17** es una gráfica que muestra los perfiles de disolución in vitro de la oxycodona HCl (-●-) y el paracetamol (-○-) a partir de formulaciones de liberación controlada ejemplares de la invención trituradas medidos en un aparato de tipo I de la farmacopea de Estados Unidos en agua desionizada.

Descripción detallada de la invención

10 La invención se basa, en parte, en el descubrimiento de que es posible producir un soporte de liberación controlada que hace que las composiciones farmacéuticas sean menos susceptibles al abuso intencionado y el uso indebido accidental que otras composiciones de liberación controlada, al mismo tiempo que no tienen aditivos nocivos, antagonistas de principios activos, profármacos y similares. Las formulaciones mantienen sus propiedades de liberación controlada cuando se dividen en dos (se parten por la mitad) como puede ocurrir cuando un paciente o cuidador parte un comprimido por la mitad para que sea más fácil de tragar. Incluso cuando se trituran, las composiciones de la invención evitan la absorción rápida porque las micropartículas contenida en el interior de la composición permanecen sustancialmente intactas y mantienen sus propiedades de liberación controlada. Las formulaciones trituradas no se pueden administrar fácilmente por vía intravenosa con una jeringuilla debido a la formación de un gel duro, y, si se trituran y se administran por vía nasal, se hinchan y provocan una sensación desagradable.

20 En un aspecto, la invención proporciona una composición de multicapa de liberación controlada que comprende: (a) una primera capa que comprende una primera población de micropartículas de liberación controlada que tienen un agente farmacéuticamente activo dispuesto en su interior; (b) una segunda capa que comprende un agente farmacéuticamente activo dispuesto en su interior; y (c) un material superabsorbente (p. ej., policarbófilo) dispuesto en el interior de la primera capa, de la segunda capa o tanto en la primera capa como en segunda capa. En otro aspecto, la invención proporciona una composición de multicapa de liberación controlada que comprende: (a) una primera capa que comprende un material superabsorbente (por ejemplo, policarbófilo) y una pluralidad de micropartículas de liberación controlada que tienen al menos un agente farmacéuticamente activo dispuesto en su interior. La segunda capa comprende un agente farmacéuticamente activo que puede ser igual o diferente del agente farmacéuticamente activo presente en las micropartículas de la primera capa. En cada aspecto de la invención, se puede encapsular la primera y la segunda capa con un recubrimiento no funcional o con un recubrimiento funcional. Cuando se trituran las composiciones, las micropartículas permanecen sustancialmente intactas, controlan la liberación del agente farmacéuticamente activo dispuesto en su interior y evitan la absorción rápida. Tal como se usa en el presente documento, se entiende que el término "absorción rápida" significa una liberación descontrolada de un agente farmacéuticamente activo donde al menos el 80 % del agente farmacéuticamente activo de la formulación se libera en 30 minutos (una especificación que se puede usar para caracterizar una formulación como formulación de liberación inmediata).

Las figuras 1 y 2 muestran determinados modos de realización de la formulación de la dosificación oral de la invención. Cada formulación ejemplar contiene una composición de bicapa 10 que tiene una primera capa 20 y una segunda capa 30. En cada formulación, la primera capa contiene una pluralidad de micropartículas de liberación controlada 40 que comprenden un agente farmacéuticamente activo. La segunda capa de cada formulación contiene un segundo agente farmacéuticamente activo 50, que puede ser igual o diferente del agente farmacéuticamente activo presente en las micropartículas de la primera capa. Bien la primera capa o bien la segunda capa, o tanto la primera como la segunda capa, pueden contener un material superabsorbente. En las figuras 1B y 1D, la segunda capa también contiene micropartículas de liberación controlada 40', que pueden ser iguales o diferentes de las micropartículas 40 dispuestas en la primera capa 10. En los modos de realización mostrados en las figuras 1A y 1B, la bicapa no está recubierta; sin embargo, en los modos de realización mostrados en las figuras 1C y 1D, las bicapas están encapsuladas en un recubrimiento, por ejemplo, un recubrimiento no funcional (estético). Los modos de realización representados en las figuras 2A y 2B son similares a los representados en las figuras 1C y 1D, excepto porque el recubrimiento 60 es un recubrimiento funcional. Como se muestra, el recubrimiento es un recubrimiento de liberación controlada que está definido por una película de liberación controlada, o es un recubrimiento que contiene un agente de liberación controlada y/o micropartículas de liberación controlada 40", que pueden ser iguales o diferentes de las micropartículas de liberación controlada 40 dispuestas en la primera capa 20 o las micropartículas de liberación controlada opcionales 40' dispuesta en la segunda capa 30. En cada uno de los modos de realización mostrados en las figuras 1 y 2, las micropartículas controlan la liberación del principio activo, independientemente de si el comprimido está intacto o afectado (por ejemplo, dividido en dos o triturado). Además, se entiende que los principios representados en cada una de las figuras pueden estar presentes en formas farmacéuticas de multicapa que contienen más de dos capas.

En un modo de realización, la primera capa 20 es una capa de liberación controlada en las que las micropartículas 40 permiten una liberación controlada del agente farmacéuticamente activo de la formulación a lo largo de un periodo de tiempo prolongado. La capa 20 también puede comprender o definir una matriz de liberación controlada. El material superabsorbente, que se puede disponer en la capa 20, en la capa 30 o tanto en la capa 20 como en la

30, también puede liberar lentamente el agente farmacéuticamente activo, con una hinchazón mínima después del contacto con un medio acuoso. Sin embargo, cuando se tritura la composición, queda expuesta un área de superficie mayor del material superabsorbente, por lo que se hincha rápidamente para formar un gel duro después del contacto con un disolvente acuoso.

- 5 En un modo de realización, la segunda capa 30 es una capa de liberación intermedia que permite la disgregación rápida y la liberación del segundo agente farmacéuticamente activo 50. El agente 50 puede ser igual o diferente del agente 40. La segunda capa también puede contener micropartículas 40', que permitirían la liberación retardada del agente farmacéuticamente activo dispuesto en su interior con relación a la liberación del agente 50. En otro modo de realización, la composición 10 puede tener un recubrimiento 60 que contiene micropartículas 40".
- 10 Durante su uso normal, la composición comprimida de multicapa 10 tiene una dureza en el intervalo de, por ejemplo, desde aproximadamente 100 N hasta aproximadamente 500 N, de tal modo que se evita que el material superabsorbente de la primera capa 20, de la segunda capa 30, o tanto de la primera y la segunda capas 20 y 30 absorba disolvente acuoso. Como consecuencia, la composición, incluso cuando se combina con un disolvente, mantiene una integridad suficiente para evitar que la mayoría del material superabsorbente se hinche y destruya la integridad de la composición de multicapa. Además, la dureza resultante hace que la composición sea difícil de triturar. Cuando se combina con un disolvente acuoso, el disolvente entra gradualmente tanto en la primera capa 20 como en la segunda capa 30, e inicialmente, el agente farmacéuticamente activo presente en la segunda capa 30 se libera más rápido que el agente farmacéuticamente activo presente en las micropartículas de la primera capa 20. Tal como se usa en el presente documento, el término "se libera inicialmente" se refiere a la liberación de al menos un agente farmacéuticamente activo en un plazo de 15 minutos o de 30 minutos desde que se expone la composición a un disolvente acuoso. Sin embargo, cuando se tritura y se expone a un disolvente acuoso, el material superabsorbente se hincha para formar un gel rígido que encapsula las micropartículas. Se entiende que las micropartículas son un mecanismo primario para controlar la liberación del agente farmacéuticamente activo dispuesto en su interior. Sin embargo, el gel duro y rígido que se forma alrededor de las micropartículas, junto con otros ingredientes de la composición, también puede impartir propiedades de liberación controlada además de las que proporcionan las micropartículas.

Se contempla que las composiciones descritas en el presente documento se puedan usar para administrar uno o más (por ejemplo, dos, tres, cuatro o más) agentes farmacéuticamente activos. Con respecto a todos los modos de realización representados en las figuras 1 y 2, se entiende, por ejemplo, que las micropartículas 40 de la primera capa 20 pueden contener el mismo agente farmacéuticamente activo que el agente farmacéuticamente activo 50 presente en la segunda capa 30. Como consecuencia, esta composición de bicapa permite la creación de un perfil de liberación deseado, por ejemplo, con una liberación inicial rápida a partir de la segunda capa 30, seguida de una liberación posterior más lenta a partir de la primera capa 20. De forma alternativa, el agente farmacéuticamente activo presente en las micropartículas 40 de la primera capa puede ser diferente del agente farmacéuticamente activo libre 50 de la segunda capa. Por ejemplo, el agente farmacéuticamente activo de las micropartículas 40 de la primera capa puede ser oxicodona, mientras que el agente farmacéuticamente activo libre 50 de la segunda capa 30 puede ser paracetamol. Además, se entiende que el mismo agente farmacéuticamente activo de la segunda capa (por ejemplo, paracetamol) también puede estar presente en forma libre (es decir, no incluido en o asociado con otras micropartículas) en la primera capa. En los ejemplos 1 y 2 se representa un ejemplo de este tipo, en el que las micropartículas de la primera capa contienen oxicodona y hay paracetamol presente en forma libre tanto en la primera capa como en la segunda capa.

Además, se contempla que en la bicapa representada en las figuras 1 y 2, la primera capa 20 puede contener o definir una matriz de liberación controlada, mientras que la segunda capa 30 puede definir una matriz de liberación inmediata. De forma alternativa, tanto la primera capa 20 como la segunda capa 30 pueden contener o definir dos matrices de liberación controlada diferentes. Por otro lado, las composiciones puede contener además un recubrimiento no funcional o estético (véanse las figuras 1C y 1D) o un recubrimiento funcional (véanse las figuras 2A y 2B). Se entiende, no obstante, que las composiciones pueden variar en función de qué agente o agentes farmacéuticamente activos se quieran liberar y qué perfiles de liberación se deseen para cada agente.

En el caso de una composición intacta, cuando se expone a un entorno acuoso (por ejemplo, una solución que contiene al menos el 10 % (v/v) de agua), el agente farmacéuticamente activo dispuesto en la segunda capa se libera inicialmente (por ejemplo, en un plazo de 15 minutos o de 30 minutos desde la exposición a un disolvente acuoso) a una velocidad más rápida que el agente farmacéuticamente activo dispuesto en la primera capa, al menos un agente farmacéuticamente activo se libera a partir de la formulación intacta a lo largo de un periodo de tiempo prolongado (por ejemplo, durante al menos 6 horas, al menos 8 horas, al menos 12 horas, al menos 18 horas o al menos 24 horas). En determinados modos de realización, se evita que al menos el 50 %, preferentemente el 60 %, más preferentemente el 70 % y aún más preferentemente el 80 % de al menos un agente farmacéuticamente activo se libere de forma sustancialmente inmediata (por ejemplo, en un plazo de 30 minutos) a partir de la composición intacta cuando se expone a un medio de extracción, por ejemplo, agua, soluciones acuosas con un pH que varía de 1,2 a 6,8 y diferentes medios etanólicos (por ejemplo, agua con un contenido del 20 % en etanol, del 40 % en etanol, del 60 % en etanol o del 80 % en etanol y del 100 % en etanol).

Cuando la forma farmacéutica oral de la invención se divide en dos, por ejemplo, se divide en dos en el plano axial,

como puede ocurrir cuando un paciente rompe un comprimido por la mitad para que sea más fácil de tragar, la primera y/o la segunda capa quedan afectadas y exponen más material superabsorbente. Sin embargo, con base en la dureza de la primera capa, solamente se hincha una pequeña cantidad del material superabsorbente y las partes resultantes del comprimido dividido en dos mantienen su integridad. Como consecuencia, las partes divididas en dos de las composiciones de la invención tienen un perfil de liberación del agente farmacéuticamente activo sustancialmente igual al de la composición intacta. Estos principios quedan demostrados, por ejemplo, en el ejemplo 1 y en las figuras 3-5, donde el material superabsorbente está dispuesto en el interior de la primera capa. Además, incluso cuando se dividen en dos, las formulaciones de la invención permiten la liberación del agente farmacéuticamente activo a lo largo de al menos 6 horas, al menos 12 horas, al menos 18 horas o a lo largo de al menos 24 horas. En determinados modos de realización, se evita que al menos el 50 %, preferentemente el 60 %, más preferentemente el 70 % y aún más preferentemente el 80 % de al menos un agente farmacéuticamente activo se libere de forma sustancialmente inmediata (por ejemplo, en un plazo de 30 minutos) a partir de la formulación cuando se expone a un medio de extracción, por ejemplo, agua, soluciones acuosas con pH que varían entre 1,2 y 6,8, y diferentes medios etanólicos (por ejemplo, agua con un contenido del 20 % en etanol, del 40 % en etanol, del 60 % en etanol o del 80 % en etanol y del 100 % en etanol).

Cuando se tritura la forma farmacéutica oral de la invención (por ejemplo, con un triturador de pastillas disponible comercialmente para romper la formulación en al menos 10 partículas o más) y después se expone a un entorno acuoso, el material superabsorbente se hincha rápidamente (por ejemplo, en un plazo de aproximadamente 30 segundos) para crear un gel duro que atrapa las micropartículas. Basándose en parte en su pequeño tamaño (gran radio de curvatura), las micropartículas resisten el procedimiento de trituración y permanecen sustancialmente intactas. El gel duro proporciona una experiencia desagradable si se esnifa la composición triturada por una fosa nasal y se produce la formación de gel en el interior de la fosa nasal. Este procedimiento tiene la ventaja de que las secreciones nasales necesarias para la absorción del principio activo en el torrente circulatorio se absorben en el material superabsorbente, lo que evita la intoxicación por esta vía. De forma similar, si se tritura la composición y se expone a un entorno acuoso para extraer el agente farmacéuticamente activo, el material superabsorbente del núcleo puede absorber el medio de extracción y dejar poco o nada de medio de extracción que administrar. Además, el gel duro que se forma durante este procedimiento no se puede sacar o hacer pasar a través de la aguja de una jeringuilla.

En el caso de composiciones que tienen un recubrimiento de liberación controlada, los recubrimientos se pueden ver afectados por la trituración. Sin embargo, las micropartículas siguen permitiendo la liberación controlada del agente farmacéuticamente activo y evitan que el agente farmacéuticamente activo se libere de forma sustancialmente inmediata a partir de la formulación (es decir, las micropartículas permiten la liberación controlada del agente farmacéuticamente activo) y se forma el gel para atrapar las micropartículas. Por ejemplo, se evita que al menos 50 %, preferentemente el 60 %, más preferentemente el 70 % y aún más preferentemente el 80 % de al menos un agente farmacéuticamente activo se libere de forma sustancialmente inmediata (por ejemplo, en un plazo de 30 minutos) a partir de la formulación (véase la figura 6A, que se analiza en el ejemplo 1). Como consecuencia, las composiciones de la invención evitan la absorción rápida en agua, etanol al 20 % y etanol al 60 % incluso si se han roto o triturado las formulaciones.

En determinados modos de realización, las composiciones de la invención, cuando se trituran y se exponen a 900 ml de agua en un aparato de tipo I de la farmacopea de Estados Unidos con agitación a 100 rpm durante 30 minutos a 37 °C, se libera al agua menos de aproximadamente el 50 %, menos de aproximadamente el 45 %, menos de aproximadamente el 40 %, menos de aproximadamente el 35 %, menos de aproximadamente el 30 %, menos de aproximadamente el 25 % o menos de aproximadamente el 20 % en peso de al menos un agente farmacéuticamente activo presente originalmente en la formulación antes de triturarla. En otros modos de realización determinados, cuando la composición de la invención se tritura y se expone a 900 ml de una solución acuosa que contiene un 60 % (v/v) de etanol en un aparato de tipo I de la farmacopea de Estados Unidos con agitación a 100 rpm durante 30 minutos a 37 °C, se libera a la solución acuosa menos de aproximadamente el 50 %, menos de aproximadamente el 45 %, menos de aproximadamente el 40 %, menos de aproximadamente el 35 %, menos de aproximadamente el 30 %, menos de aproximadamente el 25 % o menos de aproximadamente el 20 % en peso de al menos un agente farmacéuticamente activo presente originalmente en la formulación antes de romperla.

En las siguientes secciones se analiza cada uno de los componentes de la formulación de la invención.

A. Consideraciones para un componente de multicapa

Se entiende que la multicapa puede incluir dos, tres, cuatro o más capas diferentes. En un modo de realización, la multicapa es una bicapa, donde la primera capa y la segunda capa están adyacentes entre sí. En otro modo de realización, las composiciones pueden comprender una tercera capa, que puede estar situada adyacente a la primera capa, adyacente a la segunda capa o dispuesta entre la primera y segunda capas.

La primera capa comprende una primera población de micropartículas de liberación controlada que tiene al menos un agente farmacéuticamente activo dispuesto en su interior. La segunda capa comprende un agente farmacéuticamente activo dispuesto en su interior, que puede ser igual o diferente del agente farmacéuticamente activo de las micropartículas dispuesta en la primera capa. La primera capa, la segunda capa, tanto la primera y

segunda capas, o una tercera capa opcional pueden comprender un material superabsorbente. El agente farmacéuticamente activo dispuesto en la segunda capa se libera inicialmente a una velocidad más rápida que el agente farmacéuticamente activo dispuesto en el interior de las micropartículas de la primera capa. Esto se puede lograr de una serie de maneras diferentes, que incluyen tener al menos un agente farmacéuticamente activo en las micropartículas de la primera capa, pero no de la segunda capa. Además, la primera capa puede comprender un agente de liberación controlada o definir una matriz de liberación controlada, mientras que la segunda capa puede definir una matriz de liberación inmediata. De forma alternativa, la primera capa y la segunda capa pueden comprender ambas un agente de liberación controlada o definir una matriz de liberación controlada, pero se puede escoger la composición de cada una para que los agentes farmacéuticamente activos se liberen inicialmente a partir de la segunda capa a una velocidad más rápida que a partir de la primera capa.

Tal como se usa en el presente documento, se entiende que el término "material superabsorbente" significa cualquier material que absorbe disolvente, por ejemplo, 1 gramo de material absorbe al menos 30 ml, más preferentemente 50 ml de disolvente, que, después de la absorción del disolvente, se hincha para producir un gel hidratado (hidrogel). En general, los materiales superabsorbentes útiles, cuando se exponen a un medio acuoso (por ejemplo, agua), absorben un exceso de 10-15 veces, tal como al menos más de 30 veces, más preferentemente 50 veces, de agua basado en su propio peso. En determinados modos de realización, el material superabsorbente es un polímero.

Los materiales superabsorbentes se pueden fabricar a partir de derivados de polisacáridos o polielectrolitos reticulados. Los superabsorbentes de polisacárido incluyen, pero sin limitación, un copolímero de injerto de almidón, un derivados de carboximetilcelulosa reticulado, un copolímero de injerto de acrilonitrilo y almidón hidrolizado y un copolímero de injerto de ácido acrílico y almidón neutralizado. Los polielectrolitos reticulados pueden contener grupos funcionales tales como carboxilo, sulfonato, sulfato, sulfito, fosfato, amina, imina, amida, amonio cuaternario o una mezcla de los mismos. Los ejemplos de polímeros de polielectrolito incluyen, pero sin limitación, sales o sales parciales de poli(ácido acrílico), poli(ácido acrilamido metilpropano sulfónico), poli(ácido vinil acético), poli(ácido vinil fosfónico), poli(ácido vinil sulfónico), un copolímero de isobutileno y anhídrido maleico, carboximetil celulosa, ácido algínico, carragenina, poli(ácido aspártico), poli(ácido glutámico), polivinil amina, poli(hidróxido de dialil dimetil amonio), poli(hidróxido de acrilamidopropil trimetil amonio), poli(éter amino propanol vinílico), polialilamina, quitosano, polilisina, poliglutamina y copolímeros o mezclas de los mismos.

Los materiales superabsorbentes ejemplares pueden incluir un polímero seleccionado del grupo que consiste en policarbófilo, policarbofilo de calcio, poli(ácido metacrílico), poli(ácido acrílico) y mezclas de los mismos. El policarbófilo es un polímero superabsorbente que puede absorber y retener grandes cantidades de agua. El policarbófilo es un polímero de ácido acrílico de alto peso molecular reticulado con divinil glicol, y lo comercializa Lubrizol Corporation OH, EE. UU. con el nombre comercial NOVEON® AA-1. Se entiende que 1 gramo de policarbófilo puede absorber aproximadamente 62 gramos de agua. Es policarbófilo es estable y no sufre hidrólisis u oxidación en condiciones normales. Se pueden usar sales de calcio de policarbófilo (policarbófilo de calcio) y están disponibles comercialmente con el nombre comercial NOVEON® CA-1 o CA-2 de Lubrizol Corporation OH, EE. UU. Otros materiales superabsorbentes ejemplares incluyen, por ejemplo, Carbopol® 71G, Carbopol® 971P, Carbopol® 974 disponibles de Lubrizol Corporation, OH, EE. UU.

El material superabsorbente proporciona dos funciones. La primera, cuando se tritura la composición que contiene el material superabsorbente (por ejemplo, policarbófilo) y se combina con un disolvente (por ejemplo, agua) para inyección parenteral, el material superabsorbente absorbe rápidamente el agua, se hincha y forma un gel duro, lo que impide la inyección. Además, en función de la cantidad de disolvente añadida, se puede absorber la totalidad del disolvente, de modo que no quede disolvente residual que se pueda administrar. La segunda, si se tritura la composición y se esnifa por una fosa nasal, el material superabsorbente absorbe el líquido de la fosa nasal, lo que hace que se hinche el material superabsorbente. El hinchamiento no solo provoca molestias, sino que también evita que el fármaco dispuesto en el interior de la formulación se libere rápidamente (por ejemplo, en un plazo de menos de 30 minutos).

En general, la proporción de material superabsorbente de la primera capa varía desde aproximadamente el 1 % (p/p) hasta aproximadamente el 70 % (p/p) de la primera capa, más preferentemente desde aproximadamente el 2 % (p/p) hasta aproximadamente el 50 % (p/p) de la primera capa. Además, el material superabsorbente de la primera capa varía desde aproximadamente el 3 % (p/p) hasta aproximadamente el 20 % (p/p) de la composición final intacta, más preferentemente desde aproximadamente el 4 % (p/p) hasta aproximadamente el 14 % (p/p) de la composición final intacta, más preferentemente desde aproximadamente el 4 % (p/p) hasta aproximadamente el 10 % (p/p) de la formulación final intacta.

A continuación en la sección C se describen las composiciones de micropartículas de liberación controlada ejemplares y los procedimientos para su fabricación. Además del material superabsorbente y las micropartículas, opcionalmente, la primera capa comprende o define además una matriz de liberación controlada. Además, en función de las circunstancias, opcionalmente, la segunda capa comprende o define además una matriz de liberación inmediata o una matriz de liberación controlada.

Se entiende que los materiales que se pueden usar para crear una matriz de liberación controlada adecuada

incluyen, por ejemplo, succinato de acetilo, un derivado polivinílico (por ejemplo, poli(alcohol vinílico), poli(acetato de vinilo), poli(acetato ftalato de vinilo), un copolímero de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, un copolímero de acetato de vinilo y ácido crotonico, polivinilpirrolidona, poli(óxido de etileno), poli(ácido acrílico), polisacáridos (por ejemplo, almidón modificado, almidón reticulado rico en amilosa, hidroxipropil almidón, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, celulosa y derivados de celulosa (por ejemplo, celulosa microcristalina, carboximetiletil celulosa, acetato de celulosa, metilcelulosa, etil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, ftalato de celulosa, acetato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, acetato propionato de celulosa, acetato succinato de celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato trimelitato de celulosa), poloxámero, povidona, ácido alginico, alginato de sodio, polietilenglicol, alginato de polietilenglicol, gomas (por ejemplo, goma xantana), polimetacrilatos (incluidos, por ejemplo, un copolímero de ácido metacrílico y metacrilato de metilo y un copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo), un copolímero de poli(éter metil vinílico) y anhídrido malónico, un copolímero de poli(éter metil vinílico) y ácido malónico o los ésteres etílico, isopropílico, n-butílico de los mismos, zeína y mezclas de los anteriores.

Se entiende que los materiales que se pueden usar para crear una matriz de liberación inmediata incluyen, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfatos de calcio (monobásico, dibásico y/o tribásico), sacáridos tales como lactosa, sacarosa, dextrinas, superdisgregantes tales como croscarmelosa de sodio, glicolato sódico de almidón y crospovidona.

Además, la primera capa y la segunda capa pueden comprender otros excipientes y adyuvantes de fabricación que incluyen, por ejemplo, uno o más de un diluyente (por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, fosfato dicálcico, sacarosa), un lubricante (por ejemplo, estearil fumarato de sodio, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados), un deslizante (por ejemplo, dióxido de silicio coloidal y talco), un colorante (por ejemplo, óxido de hierro) y una carga (por ejemplo, lactosa, almidón pregelatinizado, dextrina, maltosa, fosfatos de calcio (monobásico, dibásico y/o tribásico), almidón microcristalino).

Además, la segunda capa incluye opcionalmente un disgregante para facilitar la disgregación de la segunda capa. Sin embargo, típicamente, los disgregantes no se incluyen en la primera capa para reducir al mínimo el riesgo de que se desintegre la primera capa tras la exposición a un medio acuoso y que quede expuesto el grueso del material superabsorbente. Se prefiere que la primera capa permanezca intacta al exponerla a un entorno acuoso. Los disgregantes útiles incluyen, por ejemplo, crospovidona, glicolato sódico de almidón, alginato de sodio y croscarmelosa.

B. Consideraciones para el recubrimiento

Se entiende que la composición de multicapa descrita en la sección A puede comprender además un recubrimiento (por ejemplo, un recubrimiento no funcional (estético) como se muestra en las figuras 1C y 1D o un recubrimiento funcional (por ejemplo, un recubrimiento de liberación controlada como se muestra en las figuras 2A y 2B)). Durante su uso normal, el recubrimiento sigue proporcionando una estructura rígida de tipo red que encapsula la multicapa y puede ayudar a reducir al mínimo el hinchamiento del material superabsorbente.

Los recubrimientos no funcionales ejemplares incluyen, por ejemplo, una dispersión de goma laca de base acuosa MARCOAT 125® de Innovative Material Technologies, una dispersión acuosa de etil celulosa AQUACOAT® de FMC Biopolymers, copolímeros de ácido metacrílico y acrilato de etilo KOLLICOAT® de BASF, hidroxipropilcelulosa KLUCCEL® de Aqualon, el sistema de recubrimiento de película acuoso a base de almidón de guisante modificado LYCOAT® de Roquette, acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa ACOAT® (HPMCAS) de Shin-Etsu, y OPADRY®, OPADRY TM®, OPADRY FX®, OPALUX®, OPAGLOS®, Ethocel® 10, 45, 100 cps (etil celulosa) todos de Colorcon (PA, EE. UU.)

No obstante, se entiende que el recubrimiento puede ser un recubrimiento funcional. En otras palabras, el recubrimiento proporciona una función más allá de la estética, que puede incluir, por ejemplo, la liberación controlada (tal como la liberación retardada) de un agente dispuesto en el interior de la composición, una barrera frente a la humedad y una película enmascaradora del sabor.

Los recubrimientos de liberación controlada pueden resistir la liberación del fármaco a medida que varía el pH del medio de extracción (por ejemplo, cuando las formulaciones se combinan con bebidas carbonatadas convencionales). Además, los recubrimientos de liberación controlada pueden resistir la liberación del fármaco en presencia de alcohol en el medio de extracción incluso a concentraciones que superan el contenido en alcohol de las bebidas alcohólicas.

En determinados modos de realización, el recubrimiento de liberación controlada comprende un agente de liberación controlada. De forma alternativa, o además, el recubrimiento es una película de liberación controlada. Los agentes de liberación controlada y recubrimientos de película ejemplares se pueden seleccionar del grupo que consiste en succinato de acetilo, un derivado polivinílico (por ejemplo, poli(alcohol vinílico), poli(acetato de vinilo), poli(acetato ftalato de vinilo), un copolímero de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, un copolímero de acetato de vinilo y ácido crotonico, polivinilpirrolidona, poli(óxido de etileno), poli(ácido acrílico), polisacáridos (por ejemplo, almidón modificado, almidón reticulado rico en amilosa, hidroxipropil almidón, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, celulosa y derivados de celulosa (por ejemplo, celulosa microcristalina, carboximetiletil celulosa, acetato de celulosa,

5 metilcelulosa, etil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, ftalato de celulosa, acetato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, acetato propionato de celulosa, acetato succinato de celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato trimelitato de celulosa), poloxámero, povidona, ácido algínico, alginato de sodio, polietilenglicol, alginato de polietilenglicol, gomas (por ejemplo, goma xantana), polimetacrilatos (incluidos, por ejemplo, un copolímero de ácido metacrílico y metacrilato de metilo y un copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo), un copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo, un copolímero de poli(éter metil vinílico) y anhídrido malónico, un copolímero de poli(éter metil vinílico) y ácido malónico o los ésteres etílico, isopropílico, n-butílico de los mismos, zeína y mezclas de los anteriores.

10 Otros ejemplos de polímeros de recubrimiento de película de liberación controlada incluyen, pero sin limitación, metilcelulosa, etilcelulosa (por ejemplo, de tipo Aquacoat® de FMC Corp.), metilhidroxietilcelulosa, metilhidroxipropilcelulosa (por ejemplo, de tipo Pharmacoat® de Shin Etsu Corp.), etilhidroxietilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa o metilcarboximetilcelulosa, polímeros acrílicos, poli(acetatos de vinilo), poli(cloruros de vinilo), poli(metacrilatos de metilo) o un terpolímero de cloruro de vinilo, alcohol vinílico y acetato de vinilo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, de tipo HP de Shin Etsu), acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, Aqoat de Shin Etsu), acetato ftalato de celulosa (por ejemplo, Aquacoat CPD de FMC Corp. o C-A-P NF de Eastman Chemical), poli(acetato ftalato de vinilo) (por ejemplo, Sureteric de Colorcon), carboximetilcelulosa y ácido metacrílico y ésteres metílicos de ácido metacrílico copolimerizados (por ejemplo, Eudragit de Degussa/Evonik Industries o Kollicoat de BASF o Acryl-Eze de Colorcon o Eastacryl de Eastman Chemical).

20 Por ejemplo, se pueden usar Kollidon® SR (un polvo que consiste en poli(acetato de vinilo) (8 partes, p/p) y polivinilpirrolidona (2 partes, p/p)) en combinación con goma xantana. Kollidon® SR está disponible de BASF, ON, Canadá. De forma alternativa, el recubrimiento puede ser, por ejemplo, Eudragit® L30D 55, disponible de Degussa/Evonik Industries, NJ, EE. UU. Además, se entiende que, en función de la cinética de liberación deseada, los mismos agentes y recubrimientos de liberación controlada se pueden disponer en el interior o pueden recubrir las micropartículas descritas a continuación en la sección C.

25 Las barreras frente a la humedad ejemplares incluyen, por ejemplo, Opadry™ Aqueous Moisture Barrier (AMB), Opadry II de alto rendimiento (Colorcon, PA, EE. UU.).

Las películas enmascaradoras del sabor ejemplares incluyen, por ejemplo, Opadry™ (Colorcon, PA, EE. UU.).

30 Además, el recubrimiento puede comprender uno o más de un agente de aumento de la viscosidad (por ejemplo, goma xantana, poli(óxido de etileno), polivinilpirrolidona, derivados de celulosa y sacarosa), un lubricante (por ejemplo, estearil fumarato de sodio, estearato de magnesio y ácido esteárico), un deslizante (por ejemplo, dióxido de silicio coloidal y talco) y un colorante (por ejemplo, óxido de hierro). Además, el recubrimiento puede comprender un plastificante. Los ejemplos de plastificantes incluyen, pero sin limitación, cetanol, triacetina, ésteres de ácido cítrico, ésteres de ácido ftálico, succinato de dibutilo, monoglicérido acetilado, acetiltributilo, citrato de acetiltributilo, citrato de acetiltriethyl, benzoato de bencilo, estearato de calcio, aceite de ricino, clorobutanol, dióxido de sílice coloidal, ftalato de dibutilo, sebacato de dibutilo, oxalato de dietilo, malato de dietilo, maleato de dietilo, malonato de dietilo, fumarato de dietilo, ftalato de dietilo, sebacato de dietilo, succinato de dietilo, ftalato de dimetilo, ftalato de dioctilo, glicerol, tributirato de glicerol, triacetato de glicerol, behenato de glicerol, monoestearato de glicerol, aceite vegetal hidrogenado, lecitina, leucina, silicato de magnesio, estearato de magnesio, polietilenglicol, propilenglicol, polisorbato, silicona, ácido esteárico, talco, dióxido de titanio, triacetina, citrato de tributilo, citrato de triethyl, estearato de cinc, PEG (polietilenglicol) y similares.

35 Además, el recubrimiento puede comprender micropartículas de liberación controlada que contienen un agente farmacéuticamente activo de interés. En la siguiente sección se describen composiciones de micropartículas de liberación controlada ejemplares y los procedimientos para su fabricación.

45 **C. Consideraciones para las micropartículas de liberación controlada**

Como se muestra en las figuras 1 y 2, las composiciones de la invención comprenden micropartículas de liberación controlada dispuestas en el interior de al menos una capa de la composición de multicapa (véanse las figuras 1A, 1C y 2A), dos capas de la composición de multicapa (véanse las figuras 1B, 1D y 2B) o en el interior del recubrimiento de liberación controlada (véanse las figuras 2A y 2B).

50 Las micropartículas de liberación controlada contienen un agente farmacéuticamente activo y facilitan la liberación controlada del agente farmacéuticamente activo dispuesto en su interior. En función de la configuración elegida, las formulaciones pueden liberar el agente farmacéuticamente activo a lo largo de un periodo de tiempo prolongado, por ejemplo, de al menos 6 horas, al menos 8 horas, al menos 12 horas, al menos 18 horas o al menos 24 horas.

55 Aunque las partículas de liberación controlada pueden adoptar una variedad de formas, tienen una serie de características en común, que incluyen (i) que tienen propiedades de liberación controlada y (ii) que son de un tamaño que hace difícil triturarlas incluso cuando se trituran las formulaciones con un triturador de pastillas convencional o similar. Las micropartículas pueden tener un núcleo y un recubrimiento, donde uno de ellos o ambos proporcionan propiedades de liberación controlada.

El núcleo de las micropartículas puede comprender el agente farmacéuticamente activo y una variedad de excipientes, que incluyen, por ejemplo, uno o más de un agente esferonizante, un plastificante y un agente de liberación controlada. Los agentes esferonizantes ejemplares incluyen, por ejemplo, celulosa microcristalina, etil celulosa, hidroxipropilcelulosa poco sustituida y fosfato dicálcico dihidratado. Es preferente la celulosa microcristalina y está disponible comercialmente con el nombre comercial Avicel® PHI 01 de FMC BioPolymer, DE, EE. UU. La celulosa microcristalina forma una masa plástica y cohesiva al mojarse, lo que es deseable para la producción satisfactoria de gránulos esféricos. Se considera que la celulosa microcristalina ayuda al procedimiento de esferonización al absorber agua como una esponja molecular y que ayuda a la aglutinación y la lubricación de la masa de polvo humedecido durante la extrusión. Durante el procedimiento de esferonización, la humedad atrapada en las microfibrillas de la celulosa microcristalina añade plasticidad al extrudido y ayuda a convertir los extrudidos cortos redondeados obtenidos por extrusión en bolitas esféricas. Existen diferentes calidades de celulosa microcristalina disponibles comercialmente y una calidad preferente adecuada para la extrusión y esferonización es Avicel® PH 101, debido a su pequeño tamaño de partícula, su baja densidad de relleno y su alta capacidad de retención de agua.

Además, el núcleo de las micropartículas puede contener un plastificante. Los plastificantes ejemplares incluyen, por ejemplo, Plasacryl® disponible de IMTech, PA, EE. UU., y citrato de trietilo disponible de Morflex, NC, EE. UU.

Además, el núcleo de las micropartículas puede contener opcionalmente un agente de liberación controlada que controle la liberación del agente farmacéuticamente activo. Los agentes de liberación controlada ejemplares se pueden seleccionar del grupo que consiste en almidón, derivados de almidón, derivados de celulosa, goma xantana, polietilenglicol, poli(acetato de vinilo), poli(alcohol vinílico) y mezclas de los mismos. En un modo de realización preferente, el excipiente de liberación controlada incluye un derivado de almidón que es un almidón reticulado rico en amilosa, que permite la liberación controlada del agente farmacéuticamente activo durante al menos 12 horas, durante al menos 18 horas o durante al menos 24 horas. El almidón reticulado rico en amilosa se puede reticular con oxiclورو de fósforo y/o puede contener cadenas laterales de hidroxipropilo. En determinados modos de realización, el agente de liberación controlada adecuado está disponible comercialmente de Labopharm, Inc., Laval, Canadá, con el nombre comercial CONTRAMID®. La síntesis del excipiente CONTRAMID® se describe en la patente de EE. UU. N.º 6.607.748.

El núcleo de las micropartículas que contienen un agente farmacéuticamente activo se puede preparar por una variedad de procedimientos, incluidos, por ejemplo, granulación húmeda y extrusión y esferonización. Durante la granulación húmeda, se preparan micropartículas usando, por ejemplo, una granuladora con rotor de lecho fluidizado. El procedimiento de granulación húmeda comprende, por ejemplo, (i) humedecer el polvo para formar gránulos húmedos; (ii) exponer los gránulos húmedos a rotación o esferonización y (iii) secar el producto resultante. De forma alternativa, se pueden producir las bolitas por extrusión y esferonización, que tiene la ventaja de que es muy reproducible, es fácil aumentar su escala, es eficaz en cuanto al coste y produce micropartículas esféricas sustancialmente perfectas. La extrusión y esferonización comprende, por ejemplo, (i) humedecer la mezcla de polvo con una solución acuosa u orgánica que, por lo general, contiene un aglutinante, para formar una masa homogénea húmeda adecuada para la extrusión húmeda, (ii) extrudir la masa húmeda para formar extrudidos cilíndricos de forma y tamaño uniforme y (iii) esferonizar los extrudidos húmedos con una esferonizadora donde, por ejemplo, un disco giratorio rápido rompe los extrudidos en micropartículas más pequeñas y las redondea para forma esferas.

Los núcleos de las micropartículas se pueden recubrir con un recubrimiento de liberación controlada que sea lo suficientemente flexible como para deformarse por compresión durante la formación del comprimido sin sufrir fracturas. En la sección anterior se describen agentes de liberación controlada adecuados. En un modo de realización, el recubrimiento de liberación controlada comprende polimetacrilato (p. ej., Eudragit® RS, disponible de Degussa/Evonik Industries, NJ, EE. UU.). La calidad Eudragit® RS30D, que es particularmente útil, es una dispersión acuosa (al 30 % p/p) de una mezcla polimérica de acrilato de etilo, metacrilato de metilo y metacrilato de trimetilamonioetilo en una proporción de 1:2:0.1 (p/p). La calidad Eudragit® RS está diseñada para formar recubrimientos de película insolubles en agua para formulaciones de liberación mantenida. La calidad Eudragit® RS forma un recubrimiento de película muy flexible con baja permeabilidad. Otro material de recubrimiento útil incluye Eudragit® RL30D 55, disponible de Degussa/Evonik Industries, NJ, EE. UU. Otro recubrimiento de liberación controlada comprende etil celulosa comercializada con el nombre comercial Surelease®. Otro recubrimiento de liberación controlada incluye Kollicoat® SR, disponible de BASF Fine Chemicals. En un planteamiento, el núcleo de las micropartículas se recubre usando una recubridora de lecho fluidizado equipada con un pulverizador inferior.

Las partículas resultantes, en función de su composición y el procedimiento de fabricación tienen un diámetro promedio en el intervalo de desde aproximadamente 1 µm hasta aproximadamente 1000 µm. En determinados modos de realización, las micropartículas tienen un diámetro promedio de desde aproximadamente 200 µm hasta aproximadamente 900 µm, o desde aproximadamente 300 µm hasta aproximadamente 800 µm. En determinados modos de realización, las micropartículas resultantes tienen un diámetro promedio de aproximadamente 700 µm. En otros modos de realización determinados, las micropartículas tienen un diámetro promedio de desde aproximadamente 1 µm hasta aproximadamente 400 µm, desde aproximadamente 5 µm hasta aproximadamente 300 µm, o desde aproximadamente 10 µm hasta aproximadamente 200 µm. En determinados modos de realización, las micropartículas resultantes tienen un diámetro promedio de aproximadamente 100 µm.

D. Agentes farmacéuticamente activos

Se entiende que las composiciones descritas en el presente documento se pueden usar para administrar uno o más agentes farmacéuticamente activos. En determinados modos de realización, las micropartículas de liberación controlada pueden contener uno o más agentes farmacéuticamente activos. Además, se entiende que las composiciones de la invención pueden contener una serie de micropartículas diferentes, con una población de micropartículas que contienen un agente farmacéuticamente activo y otra población de micropartículas que contienen un segundo agente farmacéuticamente activo diferente. Por otro lado, se entiende que uno o más de los agentes farmacéuticamente activos pueden estar presentes en las micropartículas, mientras que uno o más agentes farmacéuticamente activos diferentes pueden estar presentes en forma libre en el interior de la composición (es decir, no están dispuestos en o asociados con una micropartícula).

Muchos agentes farmacéuticamente activos se pueden beneficiar de ser administrados usando las formulaciones descritas en el presente documento. La Ley de Sustancias Controladas (Controlled Substances Act (CSA)), el título segundo de la Ley Integral de Control y Prevención del Abuso de Drogas de Estados Unidos (Comprehensive Drug Abuse Prevention and Control Act) de 1970, sitúa todas las sustancias reguladas por la existente Ley Federal en de una a cinco categorías basadas en el valor medicinal de la sustancia, su peligrosidad y su potencial de abuso o adicción. Preferentemente, las formulaciones de la invención se usan para administrar los fármacos clasificados como fármacos de categoría II, III, IV y V. De forma similar, aunque en las formulaciones de la invención se puede incorporar cualquier fármaco para el que suponga un beneficio disponer de la liberación controlada del fármaco, las formulaciones descritas en el presente documento son particularmente útiles en la administración de, por ejemplo, agentes estimulantes del SNC y el aparato respiratorio, analgésicos (por ejemplo, analgésicos opioides), agentes hipnóticos, agentes ansiolíticos y agentes con índice terapéutico estrecho. Para los fines de la presente invención, se pretende que los agentes farmacéuticamente activos engloben sales, ésteres y los profármacos de los agentes farmacéuticamente activos.

Los analgésicos opioides incluyen, por ejemplo, alfentanilo, buprenorfina, butorfanol, carefentanilo, codeína, dezocina, diacetilmorfina, dihidrocodeína, dihidromorfina, diprenorfina, etorfina, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, β -hidroxi-3-metilfentanilo, levo α -acetilmetadol, levorfanol, lofentanilo, meperidina, metadona, morfina, nalbufina, oxycodona, oximorfona, pentazocina, petidina, propoxifeno, remifentanilo, sufentanilo, tilidina, clorhidrato de tramadol o una mezcla de los mismos.

En determinados modos de realización que contienen un analgésico opioide, la composición sólida puede incluir además paracetamol como segundo agente farmacéuticamente activo diferente. En función de las propiedades deseadas para la composición, se puede incluir el paracetamol en la primera capa, en la segunda capa o tanto en la primera y segunda capas. En determinadas formulaciones, no se incluye el paracetamol en el interior de las micropartículas, ya que se cree que, para determinados usuarios, la liberación rápida de paracetamol puede funcionar como aversivo adicional para triturar las composiciones debido a que se sabe en general que el paracetamol es tóxico a concentraciones altas.

Los hipnóticos ejemplares incluyen, por ejemplo, benzodiazepinas y no benzodiazepínicos. Las benzodiazepinas ejemplares incluyen, pero sin limitación, alprazolam, diazepam, fluracepam, loprazolam, mexazolam, nitrazepam y similares. Los no benzodiazepínicos ejemplares incluyen, pero sin limitación, barbitúricos (por ejemplo, butobarbitona, fenobarbitona o amilobarbitona), clorometiazol, eszopiclona, ramelteón, zaleplón, zopiclona, zolpidem y similares.

Los agentes ansiolíticos ejemplares incluyen, pero sin limitación, anfetamina, buspirona, barbitúricos, benzodiazepinas (por ejemplo, alprazolam, bromacepam, brotizolam, camacepam, clordiazepóxido, clobazam, clonacepam, desalquilfluracepam, diazepam, flunitrazepam, fluracepam, loracepam, lometacepam, medacepam, metaclacepam, midazolam, nitrazepam, nordacepam, oxacepam, pentilentetrazol, pracepam, temacepam, tetracepam y triazolam) y similares.

Los agentes estimulantes del SNC y el aparato respiratorio ejemplares incluyen, pero sin limitación, xantinas (por ejemplo, cafeína y teofilina), anfetaminas (por ejemplo, anfetamina, clorhidrato de benzfetamina, dextroanfetamina, sulfato de dextroanfetamina, levanfetamina, clorhidrato de levanfetamina, metanfetamina y clorhidrato de metanfetamina) y estimulantes diversos tales como metilfenidato, clorhidrato de metilfenidato, modafinilo, pemolina, sibutramina y clorhidrato de sibutramina.

Los agentes farmacéuticamente activos con un índice terapéutico estrecho incluyen, por ejemplo, amiodarona, anfotericina, cabamacepina, clozapina, digoxina, disopiramida, carbonato de litio, minoxidilo, fenitoína, primidona, procainamida, quinidina, teofilina, ácido valproico y warfarina.

Se apreciará que la cantidad del agente farmacéuticamente activo presente en la formulación que impide el abuso depende de la dosis terapéutica necesaria en comprimidos convencionales.

En general, cada agente farmacéuticamente activo está presente en una cantidad que varía desde aproximadamente 0,5 mg hasta aproximadamente 900 mg en peso, desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 700 mg en peso, desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 600 mg en peso, desde

aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 500 mg, desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 400 mg, desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 300 mg, desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 200 mg y desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 200 mg. No obstante, se entiende que la dosificación real dependerá del principio farmacéuticamente activo en particular y su uso propuesto.

5 Se entiende que las composiciones intactas descritas en el presente documento se pueden producir usando técnicas conocidas por los expertos en las técnicas de formulación. En el ejemplo 1 se describe un protocolo ejemplar para producir comprimidos de liberación controlada. Sin embargo, se entiende que se pueden usar otros planteamientos para preparar formulaciones de la invención.

10 En determinado modo de realización, las formulaciones tienen una dureza en el intervalo de desde aproximadamente 100 N hasta aproximadamente 500 N, o desde aproximadamente 150 N hasta aproximadamente 400N, o desde aproximadamente 200 N hasta aproximadamente 400N, o desde aproximadamente 300 N hasta aproximadamente 400 N. En determinados modos de realización, las formulaciones tienen una dureza de desde aproximadamente 130 N hasta aproximadamente 280 N, desde aproximadamente 130 N hasta aproximadamente 210 N, desde aproximadamente 130 N hasta aproximadamente 195 N, desde aproximadamente 150 N hasta aproximadamente 250 N, desde aproximadamente 150 N hasta aproximadamente 200 N, desde aproximadamente 150 N hasta aproximadamente 180 N, desde aproximadamente 160N hasta aproximadamente 195 N, desde aproximadamente 160 N hasta aproximadamente 180 N, desde aproximadamente 180 N hasta aproximadamente 230 N, desde aproximadamente 200 N hasta aproximadamente 250 N, desde aproximadamente 200 N hasta aproximadamente 260 N, desde aproximadamente 205 N hasta aproximadamente 280 N, desde aproximadamente 210 hasta aproximadamente 250 N, o desde aproximadamente 210 N hasta aproximadamente 230 N.

En determinados modos de realización, por ejemplo, una forma farmacéutica oral que contiene oxycodona y paracetamol puede tener una dureza en uno o más de los intervalos expuestos anteriormente.

25 La composición, una vez preparada, se puede usar para administrar un agente farmacéuticamente activo a un mamífero, por ejemplo, un ser humano, que necesite el agente farmacéuticamente activo (por ejemplo, un analgésico opioide para tratar el dolor). Se entiende que la dosificación exacta variará en función de los síntomas, la edad, el peso corporal, la gravedad de la enfermedad que se va a tratar y que se puede optimizar mediante experimentación rutinaria conocida por los expertos en la técnica.

Ejemplos

30 La puesta en práctica de la invención se comprenderá mejor a partir de los ejemplos siguientes, que se presentan en el presente documento con fines únicamente ilustrativos y no se deberán considerar limitantes de la invención en modo alguno.

Ejemplo 1 - Comprimido de oxycodona HCl/paracetamol ejemplar

35 Este ejemplo describe un comprimido para evitar un uso indebido ejemplar y cómo se puede preparar. La composición comprende una mezcla de paracetamol (650 mg) y oxycodona HCl (25 mg). La oxycodona es un fármaco que se usa para el tratamiento del dolor de moderado a moderadamente intenso, que puede provocar toxicomanías y para el que una sobreexposición por un uso indebido puede dar lugar a efectos secundarios dañinos. El comprimido tiene un núcleo de bicapa con un recubrimiento no funcional (estético). En este ejemplo, el material superabsorbente está dispuesto en el interior de la capa de liberación controlada. La formulación del comprimido se expone en la tabla 1 y la fabricación de cada uno de los componentes para la formulación aparece en las siguientes secciones de este ejemplo.

Tabla 1

Ingredientes	Composición del comprimido	
Primera capa (liberación controlada)	(Mg)	(%)
Oxycodona (como micropartículas de oxycodona)	173,79	24,72
COMPAP® (que incluye paracetamol)	433,33	61,64
Carbopol 71 G	42,02	5,98
Goma xantana 80 mallas	42,02	5,98
Dióxido de silicio coloidal (Cab O sil)	2,95	0,42
Estearil fumarato de sodio (Pruv)	8,86	1,26
Total	703,00	100,00
Ingredientes	Composición del comprimido	
Segunda capa (liberación rápida)	(Mg)	(%)
COMPAP® (que incluye paracetamol)	288,89	89,72
Celulosa microcristalina PH102	19,77	6,14

(continuación)

Ingredientes	Composición del comprimido	
Croscarmelosa sódica AcDiSol	6,70	2,08
Dióxido de silicio coloidal (Cab O sil)	1,68	0,52
Estearil fumarato de sodio (Pruv)	4,83	1,50
FD&C amarillo n.º 6	0,13	0,04
Total	322,00	100,00

En todos los ejemplos, COMPAP® (Mallinckrodt, Inc.) es una composición comprimible que comprende una mezcla de paracetamol y almidón pregelatinizado, donde el porcentaje de paracetamol de la composición puede variar ligeramente en función del lote de COMPAP®. Para compensar esta variabilidad, se varía la cantidad de COMPAP® en la mezcla de excipientes que se va a comprimir. Se realizan los cambios correspondientes en la cantidad de celulosa microcristalina con el fin de mantener el peso del comprimido. Además, puede variar la cantidad de oxicodona u otro principio activo contenido en el interior de las micropartículas, por lo que se puede ajustar la cantidad de micropartículas para mantener constante el contenido en fármaco.

A. Fabricación de micropartículas de oxicodona

Se produjeron las micropartículas mezclando los componentes expuestos en la tabla 2 (excepto el Eudragit NE 30D y el talco). Se sometió la mezcla resultante a extrusión y esferonización y se recubrieron las micropartículas resultantes con el Eudragit NE 30D y talco en una recubridora de lecho fluidizante equipada con un pulverizador inferior. El núcleo del comprimido era una bicapa. Las micropartículas que contenían oxicodona se incorporaron en la capa de liberación lenta de la bicapa, mientras que el paracetamol, como COMPAP® que estaba en forma libre y no incorporado en las micropartículas, estaba presente tanto en la capa de liberación rápida como en la capa de liberación lenta.

Tabla 2

Ingredientes	Mg/comprimido	% de la composición
Oxicodona HCl	20,0	11,51
Celulosa microcristalina (Avicel PH101)	37,3	21,49
Contramid® excipiente	2,7	1,53
Lactosa monohidratada	73,4	42,22
Eudragit NE 30D	20,0	11,51
Talco	20,0	11,51
Dióxido de silicio coloidal	0,4	0,23
Total	173,8	100,00

B. Fabricación de la bicapa

La composición de la primera capa (capa de liberación controlada), que contiene COMPAP® y las micropartículas que contienen oxicodona, y la composición de la segunda capa que contiene COMPAP® (que incluye paracetamol) se muestran en la tabla 1. Se preparó la bicapa mezclando los componentes de cada capa y comprimiendo después los materiales en una prensa para comprimidos para formar un comprimido con una dureza de aproximadamente 210 N.

C. Recubrimiento estético

Se recubrió el comprimido de bicapa con un recubrimiento estético usando los ingredientes de Opaglos expuestos en la tabla 3, usando una máquina recubridora en bombo para formar el comprimido recubierto final.

Tabla 3

Ingredientes	Mg/comprimido	% del comprimido
Opaglos II gris	30,75	3,0
Opaglos II transparente	10,25	1,0

Se midieron las propiedades de liberación in vitro de los comprimidos resultantes en un aparato de tipo III de la farmacopea de Estados Unidos en tampón de fosfato de potasio a pH 6,8 durante 12 horas, en ácido clorhídrico 0,1 M a pH 1,2 durante 12 horas, en ácido clorhídrico 0,1 M a pH 1,2 durante 1 hora seguido de tampón de fosfato de potasio a pH 6,8 durante 11 horas y en etanol al 40 %. Como se muestra en la figura 3A, los perfiles de liberación para la oxicodona eran sustancialmente iguales en todo el intervalo de pH probado. Además, como se muestra en la

figura 3B, las propiedades de liberación para el paracetamol eran sustancialmente iguales en todo el intervalo de pH probado.

Se midieron las propiedades de liberación in vitro de tres lotes de comprimidos en un aparato de tipo I de la farmacopea de Estados Unidos en tampón de fosfato de potasio a pH 6,8. El efecto de dividir en mitades o en cuartos los comprimidos sobre la liberación de oxycodona se muestra en las figuras 4A (medio comprimido) y 4B (cuarto de comprimido). El efecto de dividir en mitades o en cuartos los comprimidos sobre la liberación de paracetamol se muestra en las figuras 5A (medio comprimido) y 5B (cuarto de comprimido). Los comprimidos parciales mantuvieron una liberación controlada durante 12 horas, sin muestras de absorción rápida.

Se prepararon comprimidos triturados usando una trituradora de pastillas convencional. Se midieron las propiedades de liberación in vitro de los comprimidos triturados en un aparato de tipo I de la farmacopea de Estados Unidos en una variedad de condiciones. En la figura 6A se ilustra la cinética de liberación de la oxycodona en solución acuosa de fosfato de potasio basificada a pH 10,0, tampón de fosfato de potasio a pH 6,8 y solución acuosa de fosfato de potasio acidificada a pH 3,0, agua, agua con un contenido del 20 % en etanol y agua con un contenido del 40 % en etanol. La liberación controlada de oxycodona se mantuvo en todas las condiciones, sin muestras de absorción rápida. En la figura 6B se ilustra la cinética de liberación del paracetamol, que es menos controlada que la de la oxycodona. El aumento de la liberación permite disuadir de la inyección o el esnifado del polvo triturado, que es potencialmente hepatotóxico. El secuestro completo del paracetamol después de la trituración no permitiría esta disuasión.

Al exponerlo al agua, un comprimido triturado formaba rápidamente un gel, por ejemplo, en un plazo de 21 segundos. Se expusieron los comprimidos triturados a los 10 ml de los líquidos mostrados en la tabla 4. Se agitaron las mezclas resultantes en un agitador mecánico durante 120 minutos, después se dejaron reposar durante 15 minutos para determinar si se producía la separación de gel y líquido.

Tabla 4

Líquido	% de oxycodona liberada*	% de paracetamol liberado*
Agua corriente	Gel espeso	Gel espeso
Etanol (al 40 % (v/v))	Gel espeso	Gel espeso
Medio ácido (pH 3,0)	Gel espeso	Gel espeso
Medio básico (pH 10,0)	Gel espeso	Gel espeso

Como se ilustra en la tabla 4, se formó un gel espeso cuando el disolvente acuoso contenía un 40 % de etanol o tenía un pH en el intervalo de desde 3 hasta 10. Dado que el gel no se separó en un sólido y un sobrenadante, no había líquido disponible para su análisis para determinar la cantidad de oxycodona o paracetamol que puede haber eluido de la composición.*

Con el fin de simular el efecto de la administración intravenosa o nasal de un comprimido triturado, se trituró un comprimido y se mezcló con 2 ml de agua corriente o agua con un contenido del 40 % en etanol como se muestra en la tabla 5. En ambos casos se formó un gel duro. Para extraer líquido del gel duro para su análisis, se dispuso un filtro de algodón hidrófilo sobre la punta de una jeringuilla y se extrajo una pequeña cantidad de líquido con succión fuerte. Se analizaron los extractos para determinar el contenido en oxycodona y paracetamol.

Tabla 5

Extracto líquido	% de oxycodona	% de paracetamol
Agua	0,0	0,14
Etanol (al 40 % v/v)	0,0	0,12

Los resultados muestran que no se detectó oxycodona en los extractos, mientras que se observó la presencia de una cantidad despreciable de paracetamol tanto en el agua como en el etanol al 40 %.

Para determinar la cantidad de principio activo liberada tras la destrucción del gel, se añadieron comprimidos triturados a 100 ml de agua, a solución acuosa tamponadora de fosfato de potasio acidificada a pH 3,0 o a agua con un contenido del 40 % de etanol. Se destruyeron los geles resultantes con agitación enérgica durante 1 minuto. Se sometieron a ensayo las mezclas para determinar el contenido en oxycodona y paracetamol a los 15, 30 y 60 segundos, como se muestra en la tabla 6.

Tabla 6

Extracto líquido	% de contenido en oxycodona			% de contenido en paracetamol		
	15 s	30 s	60 s	15 s	30 s	60 s
Agua	0,8	1,7	2,1	30,9	42,1	49,2
Etanol (al 40 % v/v)	2,0	2,7	4,1	29,9	44,1	52,4
Medio ácido (pH 3,0)	2,0	3,5	5,3	48,2	52,1	68,4

5 Los resultados muestran una liberación rápida de paracetamol, lo que podría disuadir de una posible administración intravenosa o nasal debido a que se sabe que las dosis altas de paracetamol son hepatotóxicas. A diferencia del paracetamol, la oxycodona está presente como micropartículas en la formulación del comprimido, de tal modo que la liberación oxycodona después de la trituración fue mínima.

Ejemplo 2 - Comprimido de oxycodona HCl/paracetamol ejemplar

10 Este ejemplo describe la fabricación y la prueba de un comprimido para dos tomas diarias que contiene oxycodona HCl (20 mg) y paracetamol (650 mg). El comprimido de bicapa contiene micropartículas que contienen oxycodona HCl y Contramid® y recubiertas con un recubrimiento entérico. Sin embargo, la bicapa resultante se encapsuló con un recubrimiento no funcional (estético). El material superabsorbente se dispuso en la capa de liberación lenta.

La formulación del comprimido se expone en la tabla 7 y la fabricación de cada uno de los componentes para la formulación aparece en las siguientes secciones de este ejemplo.

Tabla 7

Ingredientes	Composición del comprimido	
	(Mg)	(%)
Primera capa (liberación lenta):		
Micropartículas de oxycodona (recubiertas con el 10 % de Eudragit NE + el 15 % de recubrimiento entérico)	198,4	26,40
COMPAP® (que incluye paracetamol)	469,44	62,46
Carbopol 71 G	36	4,79
Goma xantana 80 mallas	36	4,79
Dióxido de silicio coloidal (Cab O sil)	2,97	0,40
Estearil fumarato de sodio (Pruv)	8,83	1,17
Total	751,64	100
Segunda capa (liberación rápida)		
COMPAP® (que incluye paracetamol)	252,77	88,42
Celulosa microcristalina PH102	19,76	6,91
Croscarmelosa sódica AcDiSol	6,7	2,34
Dióxido de silicio coloidal (Cab O sil)	1,68	0,59
Estearil fumarato de sodio (Pruv)	4,83	1,69
FD&C amarillo n.º 6	0,13	0,05
Total	285,87	100

15

A. Fabricación de micropartículas de oxycodona

20 Se produjeron las micropartículas mezclando los cuatro primeros componentes expuestos en la tabla 8. Se sometió la mezcla resultante a extrusión y esferonización y se recubrieron las micropartículas resultantes con los cuatro excipientes restantes (Eudragit NE30D, talco, Eudragit L30D-55, citrato de trietilo) en una recubridora de lecho fluidizado equipada con un pulverizador inferior. Las micropartículas recubiertas con un recubrimiento de Eudragit L30D-55 soportan la disolución a pH bajo, tal como a pH 1-3, y evitan la liberación de oxycodona. El recubrimiento se disuelve a un pH mayor, pero su retirada mecánica es mínima cuando se tritura el comprimido. El recubrimiento evita la liberación de oxycodona a pH bajo en comprimidos tanto intactos como triturados.

25 El núcleo del comprimido era una bicapa. Las micropartículas que contenían oxycodona se incorporaron en la capa de liberación lenta de la bicapa, mientras que el paracetamol, como COMPAP® que estaba en forma libre y no incorporado en las micropartículas, estaba presente tanto en la capa de liberación rápida como en la capa de liberación lenta.

Tabla 8

Ingredientes	Mg/comprimido	% de la composición
Oxicodona HCl	20,0	10,08
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	37,3	18,82
Contramid®	2,7	1,34
Lactosa monohidratada	73,3	36,96
Budragit NE30D	13,3	6,72
Talco	25,3	12,77
Eudragit L30D-55	24,0	12,1
Citrato de trietilo	2,4	1,21
Total	198,4	100,00

B. Fabricación de la bicapa

- 5 La composición de la primera capa (capa de liberación controlada), que contiene COMPAP® y las micropartículas que contienen oxicodona, y la composición de la segunda capa que contiene paracetamol se muestran en la tabla 7. Se preparó la bicapa mezclando los componentes de cada capa y comprimiendo después los materiales en una prensa para comprimidos para formar un comprimido con una dureza de aproximadamente 230 N.

C. Recubrimiento estético

- 10 Después, se recubrió la bicapa resultante con los ingredientes de Opaglos expuestos en la tabla 9, usando una máquina recubridora en bombo para formar el comprimido recubierto final.

Tabla 9

Ingredientes	Mg/comprimido	% del comprimido
Opaglos II verde	31,12	3,0
Opaglos II transparente	10,38	1,0

- 15 Se midieron las propiedades de liberación in vitro de los comprimidos resultantes en un aparato de tipo I de la farmacopea de Estados Unidos a pH ácido de 1,2 durante 12 horas, en tampón de fosfato a pH 6,8 durante 12 horas y en pH ácido de 1,2 durante 1 hora, seguido de tampón de fosfato a pH 6,8 durante 11 horas. Se midió la cinética de liberación en comprimidos intactos. Como se muestra en la figura 7A, los perfiles de liberación para la oxicodona demuestran el retardo de la liberación en al menos 1 hora a pH bajo. Como se muestra en la figura 7B, se observó una liberación rápida del paracetamol. Se observaron cinéticas de liberación similares a las del ejemplo 1 para las mitades y los cuartos de comprimido (datos no mostrados).

- 20 Se midieron las propiedades de liberación in vitro de los comprimidos resultantes en un aparato de tipo I de la farmacopea de Estados Unidos a pH ácido de 1,2 durante 1 hora y en tampón de fosfato a pH 6,8 durante 1 hora para comprimidos triturados. Como se muestra en la figura 8A, los perfiles de liberación para la oxicodona demuestran el retardo de la liberación en al menos 1 hora a pH bajo. Como se muestra en la figura 8B, se observó una liberación más rápida del paracetamol.

25 Ejemplo 3 - Comprimido de oxicodona HCl/paracetamol ejemplar

Este ejemplo describe la fabricación y la prueba de un comprimido (dos dosis diarias) que contiene oxicodona HCl (20 mg) y paracetamol (650 mg). El comprimido comprende un núcleo de bicapa rodeado por un recubrimiento entérico de liberación controlada (a saber, Eudragit L30D55). Sin embargo, las micropartículas no tenían un recubrimiento de liberación controlada. El material superabsorbente se dispone en la capa de liberación lenta.

- 30 Se produjeron las micropartículas mezclando los componentes expuestos en la tabla 10 (excepto el Eudragit NE 30D y el talco). Se sometió la mezcla resultante a extrusión y esferonización y se recubrieron las micropartículas resultantes con el Eudragit NE 30D y talco en una recubridora de lecho fluidizante equipada con un pulverizador inferior.

Tabla 10

Ingredientes	Mg/comprimido	% de la composición
Oxicodona HCl	20,0	11,51
Celulosa microcristalina (Avicel PH101)	37,3	21,49
Contramid®	2,7	1,53
Lactosa monohidratada	73,4	42,22
Eudragit NE 30D	20,0	11,51
Talco	20,0	11,51
SiO ₂	0,4	0,23
Total	173,8	100,00

5 La composición del núcleo, que era una bicapa, se expone en la tabla 11. Las micropartículas que contenían oxicodona se incorporaron en la capa de liberación lenta de la bicapa, mientras que el paracetamol, como COMPAP® que estaba en forma libre y no incorporado en las micropartículas, estaba presente tanto en la capa de liberación rápida como en la capa de liberación lenta.

Tabla 11

Ingredientes	Composición del comprimido	
Primera capa (liberación lenta)	(Mg)	(%)
Oxicodona (proporcionada como micropartículas de oxicodona)	173,79	24,72
COMPAP® (que incluye paracetamol)	433,33	61,64
Carbopol 71 G	42,02	5,98
Goma xantana 80 mallas	42,02	5,98
Dióxido de silicio coloidal (Cab O sil)	2,95	0,42
Estearil fumarato de sodio (Pruv)	8,86	1,26
Total	703,00	100,00
Ingredientes	Composición del comprimido	
Segunda capa (liberación rápida)	(Mg)	(%)
COMPAP® (que incluye paracetamol)	288,89	89,72
Celulosa microcristalina PH102	19,77	6,14
Croscarmelosa sódica AcDiSol	6,70	2,08
Dióxido de silicio coloidal (Cab O sil)	1,68	0,52
Estearil fumarato de sodio (Pruv)	4,83	1,50
FD&C amarillo n.º 6	0,13	0,04
Total	322,00	100,00

10 Se preparó el núcleo de la bicapa mezclando los componentes de cada capa y comprimiendo después los materiales en una prensa de comprimidos. Los comprimidos de bicapa tenían una dureza en el intervalo de 190 a 230 Newton. Después, se recubrió el núcleo de la bicapa resultante con Eudragit L30D 55 usando una máquina recubridora en bombo. El recubrimiento resultante contenía 82 mg de Eudragit L30D 55, que suponía el 8 % del peso del comprimido.

15 Se midió la cinética de liberación in vitro del comprimido resultante en un aparato de tipo III de la farmacopea de Estados Unidos a 20 dpm después de una incubación en ácido clorhídrico 0,1 M a pH 1,2 durante 1 hora, seguida de tampón de una incubación en tampón de fosfato a pH 6,8 durante 11 horas. Los resultados mostrados en la figura 9 indican que no se liberó oxicodona a partir del comprimido al incubarlo en ácido clorhídrico 0,1 M, pero se liberó la oxicodona de manera controlada cuando se cambió el tampón por tampón de fosfato a pH 6,8 después de 1 hora.

Ejemplo 4 - Comprimido de oxicodona HCl/paracetamol ejemplar

20 Este ejemplo describe la fabricación y la prueba de un comprimido (dos dosis diarias) que contiene oxicodona HCl (20 mg) y paracetamol (650 mg). El comprimido comprende un núcleo de bicapa, donde el material superabsorbente (Carbopol 71G) y los lípidos (Compritrol 888 ATO) están presentes en la capa liberación controlada. Los lípidos están diseñados para que se hinchen a pH bajo, lo que reduce al mínimo la liberación de oxicodona HCl. La composición del núcleo de la bicapa se expone en la tabla 12 y la fabricación de cada uno de los componentes de la formulación aparece en las siguientes secciones de este ejemplo.

25

Tabla 12

Ingredientes	Composición del comprimido	
	(Mg)	(%)
Capa de liberación rápida		
COMPAP® (que incluye paracetamol)	288,90	89,72
Celulosa microcristalina PH102	19,76	6,14
Croscarmelosa sódica AcDiSol	6,70	2,08
Dióxido de silicio coloidal (Cab O sil)	1,68	0,52
Estearil fumarato de sodio (Pruv)	4,83	1,50
FD&C amarillo n.º 6	0,13	0,04
Total	322,00	100,00
Capa de liberación lenta		
	(Mg)	(%)
Micropartículas de oxicodona	148,58	17,38
COMPAP® (que incluye paracetamol)	433,42	50,70
Carbopol 71 G	90,00	10,53
Compritol 888 ATO	171,00	20,00
Dióxido de silicio coloidal (Cab O sil)	2,96	0,35
Estearil fumarato de sodio (Pruv)	8,83	1,03
Total	854,79	100,00

A. Fabricación de micropartículas de oxicodona

- 5 Se produjeron las micropartículas mezclando los componentes expuestos en la tabla 13 (excepto el Eudragit NE 30D y el talco). Se sometió la mezcla resultante a extrusión y esferonización y se recubrieron las micropartículas resultantes con el Eudragit NE 30D y talco en una recubridora de lecho fluidizante equipada con un pulverizador inferior.

Tabla 13

Ingredientes	Mg/lote	% de la composición
Oxicodona HCl	124,8	12,48
Celulosa microcristalina (Avicel PH101)	232,9	23,29
Contramid excipiente	16,6	1,66
Lactosa monohidratada	457,4	45,74
Eudragit NE 30D	83,2	8,32
Talco	83,2	8,32
SiO ₂	2,0	0,20
Total	1000	100,00

10 B. Fabricación de la bicapa

El núcleo del comprimido era una bicapa. Las micropartículas que contenían oxicodona se incorporaron en la capa de liberación lenta de la bicapa, mientras que el paracetamol, como COMPAP® que estaba en forma libre y no incorporado en las micropartículas, estaba presente tanto en la capa de liberación rápida como en la capa de liberación lenta.

- 15 La composición de la primera capa (capa de liberación controlada), que contiene COMPAP® (que contiene paracetamol) y las micropartículas que contienen oxicodona, y la composición de la segunda capa que contiene COMPAP® se muestran en la tabla 12. Se preparó la bicapa mezclando los componentes de cada capa y comprimiendo después los materiales en una prensa para comprimidos (Manesty, RU) para formar un comprimido con una dureza de aproximadamente 150 N.

20 C. Recubrimiento estético

Se recubrió la bicapa resultante con un recubrimiento estético usando los ingredientes de Opaglos expuestos en la tabla 14, usando una máquina recubridora en bombo para obtener el comprimido recubierto final.

Tabla 14

Ingredientes	Mg/comprimido	% de la composición
Opaglos II gris	30,75	3,0
Opaglos II transparente	10,25	1,0

- 5 Se midieron las propiedades de liberación in vitro de los comprimidos resultantes en un aparato de tipo III de la farmacopea de Estados Unidos en tampón de fosfato a pH 6,8. Se midió la cinética de liberación en comprimidos intactos. Como se muestra en la figura 10A, el perfil de liberación de la oxicodona en comprimidos que comprenden Compritol en la capa de liberación controlada era comparable al de los comprimidos con un recubrimiento entérico en las micropartículas de oxicodona, tal como los datos a pH 6,8 para comprimidos intactos del ejemplo 2 en condiciones similares (figura 7A). Del mismo modo, la cinética de liberación para el paracetamol mostrada en la figura 10B era similar a la del ejemplo 2 (figura 7B).
- 10 Se midieron las propiedades de liberación in vitro de los comprimidos resultantes, una vez triturados, en un aparato de tipo I de la farmacopea de Estados Unidos en ácido a pH 1,2. Como se muestra en la figura 11A, el perfil de liberación de oxicodona en comprimidos que comprenden Compritol mostró una liberación de oxicodona mayor que la de los comprimidos triturados de la formulación del ejemplo 2 (figura 8A) en las mismas condiciones. Sin embargo, no se observó absorción rápida de oxicodona. En comparación con el ejemplo 2 para la liberación de paracetamol a partir de comprimidos triturados (figura 8B), el paracetamol no se liberó tan rápido a partir de los comprimidos triturados que contienen Compritol (figura 11B).

Ejemplo 5 - Formulación de metilfenidato de liberación controlada ejemplar

- 20 Este ejemplo describe la fabricación y la prueba de un comprimido que contiene metilfenidato en una formulación de bicapa de liberación controlada de 12 horas. Aunque el comprimido no está recubierto, se le puede aplicar un recubrimiento estético o funcional (tal como entérico). El material superabsorbente se dispone en el interior de la capa de liberación lenta. La formulación del comprimido se expone en la tabla 15 y la fabricación de cada uno de los componentes para la formulación aparece en las siguientes secciones de este ejemplo.

Tabla 15

Ingredientes	Lote 1		Lote 2		Lote 3		Lote 4	
	%	Mg/comp	%	Mg/comp	%	Mg/comp	%	Mg/comp
Composiciones de capa de liberación rápida								
Micropartículas de metilfenidato recubiertas con película	27,31	27,31	27,31	27,31	27,31	27,31	27,31	27,31
Avicel PH 102	69,17	69,17	69,17	69,17	69,17	69,17	69,17	69,17
Croscarmelosa (Ac-Di-Sol)	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Dióxido de silicio coloidal	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Estearil fumarato de sodio	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Total del núcleo	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Composiciones de capa de liberación lenta								
Micropartículas de metilfenidato recubiertas con película	44,22	154,8	44,22	154,8	44,22	154,8	44,22	154,8
Avicel PH 102	---	---	---	---	---	---	---	---
Carbopol 71 G	13,57	47,5	13,57	47,5	13,57	47,5	20,35	71,24
Goma xantana	13,57	47,5	0	0	0	0	0	0
Kollidon SR	13,57	47,5	13,57	47,5	20,35	71,24	20,35	71,24
Plasdon S-630	13,57	47,5	27,14	95,0	20,35	71,24	13,57	47,5
Dióxido de silicio coloidal	0,50	1,8	0,50	1,8	0,50	1,8	0,50	1,8
Estearil fumarato de sodio	1,00	3,5	1,00	3,5	1,00	3,5	1,00	3,5
Total del recubrimiento	100,0	350,0	100,0	350,0	100,0	350,0	100,0	350,0
Peso total del comprimido	450,0		450,0		450,0		450,0	

25 A. Fabricación de micropartículas de metilfenidato

Se formularon micropartículas de metilfenidato con la composición expuesta en la tabla 16 usando un procedimiento de extrusión microesferización.

Tabla 16

Ingredientes	% de la composición
Clorhidrato de metilfenidato	29,66
MCC Avicel PH 101	55,09
Eudragit RS30D® + Plasacryl® + Citrato de trietilo	15,25
Total	100,00

Se mezclaron el clorhidrato de metilfenidato y MCC Avicel PH 101 en una mezcladora durante 3 minutos en condiciones de cizalladura baja. Después, se humedeció la mezcla seca con agitación en la misma mezcladora mediante la adición gradual de agua hasta que se produjo una masa húmeda homogénea adecuada para su extrusión. Después, se extruyó la masa húmeda a una velocidad constante (45 rpm) usando una extrusora Laboratory Multigranulator, modelo MG-55, de LCI, Inc., NC, EE. UU. equipada con una boquilla cónica con un orificio de 0,6 mm de diámetro y un hueco de extrusión fijo. Después, se esferonizaron los extrudidos a velocidad constante (1800 rpm) usando un marumerizador modelo QJ-230T de LCI, Inc., NC, EE. UU. Se secaron las micropartículas húmedas a 45 °C en un lecho fluidizado (Glatt, GPGC-1) hasta alcanzar un contenido en humedad de aproximadamente el 2 %. Después, se recubrieron las micropartículas resultantes por recubrimiento en lecho fluidizado usando una solución de recubrimiento que contenía Eudragit RS30D®, una película que resiste la trituración, pero que no es un recubrimiento entérico.

B. Fabricación de la bicapa

La composición de la primera capa (capa de liberación rápida) que contiene las micropartículas de metilfenidato (liberación rápida) y la segunda capa (capa de liberación lenta) que contiene las micropartículas de metilfenidato (liberación controlada) se muestran en la tabla 15. Se preparó la bicapa mezclando los componentes de cada capa y comprimiendo después los materiales usando una prensa para comprimidos para formar un comprimido con una dureza de aproximadamente 250 N.

Se sometieron a ensayo cuatro lotes de comprimidos para determinar sus propiedades de liberación de metilfenidato in vitro en un aparato de tipo II de la farmacopea de Estados Unidos en agua acidificada, a pH 3,5. Se midió la cinética de liberación en comprimidos intactos. Como se muestra en la figura 12, no se observó absorción rápida. Durante la primera hora se liberó aproximadamente el 15 % del metilfenidato, seguido de una cinética de liberación de orden próximo a cero del metilfenidato hasta 12 horas.

25 Ejemplo 6 - Comprimidos de oxycodona HCl/paracetamol ejemplares

Este ejemplo ilustra la preparación de un comprimido de bicapa que contiene oxycodona HCl (20 mg) y paracetamol (650 mg). Una capa es una capa de liberación rápida que contiene paracetamol y la otra capa es una capa de liberación lenta que incluye micropartículas de oxycodona HCl y paracetamol. En este ejemplo, el material superabsorbente está dispuesto en el interior de la capa de liberación rápida.

La formulación del comprimido completo se expone en la tabla 17.

Tabla 17

Ingredientes	Mg/comprimido	%/comprimido
Oxycodona HCl (como micropartículas de oxycodona HCl - contenido teórico = 9,29 %)	20,0	1,76
COMPAP® (que incluye paracetamol)	722,22	63,69
Celulosa microcristalina PH101	37,32	3,29
Polvo de carga Contramid	2,67	0,24
Lactosa monohidratada (secada por pulverización) n.º 315	73,31	6,46
Eudragit NE30D	19,99	1,76
Talco superfino H	32,99	2,91
Eudragit L30D-55	25,99	2,29
Citrato de trietilo	2,60	0,23
Manitol	34,79	3,07
Celulosa microcristalina PH102	21,80	1,92
Croscarmelosa sódica AcDiSol	6,70	0,59
Homopolímero carbómero de tipo A carbómero 941 (granular)	34,79	3,07
FD&C amarillo n.º 6 aluminio Lake (35-42)	0,13	0,01

(continuación)

Ingredientes	Mg/comprimido	%/comprimido
Goma xantana 80 mallas	80,00	7,05
Dióxido de silicio coloidal	5,08	0,45
Estearil fumarato de sodio	13,66	1,20
Total	1134,03	100 %

A. Fabricación de la capa de liberación rápida

Se mezclaron el COMPAP® y los ingredientes de la capa de liberación rápida dados en la tabla 18 en una mezcladora en V y se reservaron para una fase posterior de la preparación del comprimido.

5 **Tabla 18**

Ingredientes	Composición del comprimido	
	(Mg)	(%)
COMPAP® (que incluye paracetamol)	252,78	75,30
Manitol	34,79	10,36
Carbopol 71 G	34,79	10,36
Croscarmelosa sódica AcDiSol	6,70	2,00
Dióxido de silicio coloidal (Cab O sil)	1,68	0,5
Estearil fumarato de sodio (Pruv)	4,83	1,44
FD&C amarillo n.º 6 aluminio Lake (35-42)	0,13	0,04
Total	335,70	100,00

B. Fabricación de micropartículas de oxycodona HCl

10 Se extruyó una masa húmeda de los cuatro primeros ingredientes (incluida la oxycodona HCl) dados en la tabla 19, se esferonizó, se secó y se tamizó para dar micropartículas no recubiertas. Después, se recubrieron las micropartículas con una solución polimérica de Eudragit NE 30D y talco, seguido del recubrimiento con una solución polimérica de Eudragit L30D-55, citrato de trietilo y talco. Después, se mezclaron las micropartículas recubiertas con dióxido de silicio coloidal y se curaron en un horno durante 18 horas a 40 °C.

Tabla 19

Ingredientes	Composición de las microesferas (%)
Oxycodona HCl	9,29
Celulosa microcristalina (Avicel PH101)	17,34
Contramid®	1,24
Lactosa monohidratada	34,05
Eudragit NE30D	9,29
Talco	15,32
Eudragit L30D-55	12,07
Citrato de trietilo	1,21
Dióxido de silicio coloidal	0,20
Total	100 %

15 **C. Fabricación de la capa de liberación lenta**

Se mezclaron las micropartículas de oxycodona HCl y los ingredientes de la capa de liberación lenta dados en la tabla 20 en una mezcladora en V.

Tabla 20

Ingredientes	Composición del comprimido	
	(Mg)	(%)
Micropartículas de oxycodona HCl (9,29 % teórico)	215,29	26,97
COMPAP® (que incluye paracetamol)	469,44	58,80
Goma xantana 80 mallas	80,00	10,02
Celulosa microcristalina PH102	21,80	2,73
Dióxido de silicio coloidal (Cab O sil)	2,97	0,37
Estearil fumarato de sodio (Pruv)	8,83	1,11
Total	798,33	100,00

D. Fabricación del comprimido

5 Se comprimieron la capa de liberación rápida mezclada y la capa de liberación lenta mezclada en una estación de prensado de bicapa rotatoria Picolla 11 para obtener comprimidos de forma oblonga. Las características de los comprimidos obtenidos se resumen en la tabla 21.

Tabla 21

Características del comprimido	Valor típico
Peso (mg)	1134
Forma	Comprimido oblongo
Longitud x anchura x grosor (mm)	18,5 x 9,3 x 7,6
Dureza (N)	180

10 Se midió la cinética de liberación in vitro del comprimido no recubierto resultante en un aparato de tipo III de la farmacopea de Estados Unidos a 20 dpm en 250 ml de tampón de fosfato a pH 6,8. Se midió la cinética de liberación en tres lotes de comprimidos intactos durante 12 horas. Como se muestra en las figuras 13 A y 13B, los perfiles de liberación para la oxycodona HCl y el paracetamol, respectivamente, eran sustancialmente iguales en las tres muestras.

15 Se midió la cinética de liberación in vitro de la oxycodona HCl a partir de comprimidos no recubiertos triturados en un aparato de tipo I de la farmacopea de Estados Unidos en soluciones acuosas de fosfato de potasio a pH 1,2, 6,8 y 10, en agua y en etanol al 40 %, como se muestra en la figura 14A. Se liberó menos del 10 % de la oxycodona HCl en los diversos medios. Se midió la cinética de liberación in vitro del paracetamol a partir de comprimidos no recubiertos triturados en un aparato de tipo I de la farmacopea de Estados Unidos en soluciones acuosas de fosfato de potasio a pH 1,2, 6,8 y 10, en agua y en etanol al 40 %, como se muestra en la figura 14B. Se liberó menos del 20 % del paracetamol en una hora en solución acuosa a pH 1,2 y se liberó menos del 20 % del paracetamol a la hora en los otros medios.

25 Se midió la cinética de liberación in vitro de la oxycodona HCl y el paracetamol a partir de comprimidos completos y divididos en dos (mitades) en un aparato de tipo III de la farmacopea de Estados Unidos a 20 dpm en 250 ml de tampón de fosfato de potasio a pH 6,8. También se midió la cinética de liberación in vitro de la oxycodona HCl y el paracetamol a partir de comprimidos divididos en dos (mitades) en un aparato de tipo III de la farmacopea de Estados Unidos en etanol al 40 %. El efecto de dividir en dos los comprimidos sobre la liberación de la oxycodona se muestra en la figura 15A, que representa los perfiles de liberación para comprimidos completos y a la mitad. El efecto de dividir en dos los comprimidos sobre la liberación del paracetamol se muestra en la figura 15B, que representa los perfiles de liberación para comprimidos completos y a la mitad. En general, el comprimido a la mitad y el comprimido completo mostraron características de liberación similares. La liberación de la oxycodona y el paracetamol fue más lenta en etanol al 40 % a partir de comprimidos completos que a partir de comprimidos divididos en dos.

35 Se determinaron las propiedades para evitar un uso indebido de los comprimidos no recubiertos triturados por extracción sencilla en agua corriente, etanol al 40 % y soluciones acuosas de fosfato de potasio a pH 1,2, 6,8 y 10. Los resultados se dan en la tabla 22. La liberación de la oxycodona se mostró bien controlada en todos los medios, mientras que se observó un aumento de la liberación de paracetamol en el tampón a pH 1,2 y 6,8.

Tabla 22

Prueba	Oxicodona HCl			Paracetamol		
	15 s (%)	30 s (%)	60 s (%)	15 s (%)	30 s (%)	60 s (%)
Agua corriente	0,4	0,7	0,8	22,1	33,1	24,4
Etanol (al 40 %)	1,6	1,6	1,7	17,6	15,5	13,3
Tampón a pH 1,2	1,4	2,3	1,3	32,4	45,3	43,8
Tampón a pH 6,8	2,2	6,2	2,1	33,3	48,4	40,8
Tampón a pH 10,0	0,5	0,7	0,6	21,2	26,4	28,0

Ejemplo 7 - Comprimidos de oxicodona HCl/paracetamol ejemplares

- 5 Este ejemplo ilustra la preparación de un comprimido de bicapa que contiene oxicodona HCl (20 mg) y paracetamol (650 mg). Una capa es una capa de liberación rápida que contiene paracetamol y la otra capa es una capa de liberación lenta que contiene micropartículas de oxicodona HCl y paracetamol. El material superabsorbente se dispone en el interior de la capa de liberación lenta. La formulación del comprimido se expone en la tabla 23.

Tabla 23

Ingredientes	Composición del comprimido	
	(Mg)	(%)
Segunda capa (liberación rápida)		
COMPAP® (que incluye paracetamol)	252,8	88,4
Celulosa microcristalina PH 102	19,8	6,9
Croscarmelosa sódica	6,7	2,4
Dióxido de silicio coloidal	1,7	0,6
Estearil fumarato de sodio (Pruv)	4,8	1,7
FD&C amarillo n.º 6 aluminio Lake (35-42)	0,1	0,05
Total	285,9	100,0
Primera capa (liberación lenta)		
Micropartículas de oxicodona	214,8	25,8
COMPAP® (que incluye paracetamol)	469,4	56,4
Celulosa microcristalina PH 102	20,0	2,4
Carbopol® 71G	38,5	4,6
Kollidon SR	57,8	7,0
HPMC K100M	19,3	2,3
Dióxido de silicio coloidal	3,0	0,4
Estearil fumarato de sodio (Pruv)	8,8	1,1
Total	831,7	100,0

10 A. Fabricación de la capa de liberación rápida

Se mezclaron el COMPAP® y los ingredientes de la capa de liberación rápida dados en la tabla 23 en una mezcladora en V y se reservaron para una fase posterior de la preparación del comprimido.

B. Fabricación de la capa de liberación lenta

- 15 Se prepararon micropartículas de oxicodona HCl de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 6. Se mezclaron las micropartículas y los ingredientes de la capa de liberación lenta dados en la tabla 23 en una mezcladora en V.

C. Fabricación del comprimido

Se comprimieron la capa de liberación rápida mezclada y la capa de liberación lenta mezclada en una estación de prensado de bicapa rotatoria Picolla 11 para obtener comprimidos de forma oblonga. Las características de los comprimidos obtenidos se resumen en la tabla 24.

20

Tabla 24

Características del comprimido	Valor típico
Peso (mg)	1117,6
Forma	Comprimido oblongo
Longitud x anchura x grosor (mm)	18,5 x 9,3 x 7,2
Dureza (N)	250

5 Se midió la cinética de liberación in vitro de la oxycodona HCl y el paracetamol para los comprimidos de bicapa resultantes intactos en un aparato de tipo III de la farmacopea de Estados Unidos durante 1 hora en medio ácido, a pH 1,2, seguido de 11 horas en tampón de fosfato, a pH 6,8. Los resultados se resumen en la figura 16, que muestra que la liberación de fármaco para el paracetamol es más rápida que la liberación de la oxycodona.

10 Se midió la cinética de liberación in vitro de la oxycodona HCl y el paracetamol para los comprimidos de bicapa triturados resultantes en un aparato de tipo I de la farmacopea de Estados Unidos en 900 ml de agua desionizada a 100 rpm durante 60 horas. Los resultados se resumen en la figura 17, que muestra que la liberación de fármaco para la oxycodona es mucho más lenta que la liberación del paracetamol.

Incorporación por referencia

La totalidad de la divulgación de cada uno de los documentos de patente y científicos a los que se hace referencia en el presente documento se incorpora por referencia para todos los fines.

Equivalentes

15 Aunque se ha ilustrado la presente invención por medio de modos de realización preferentes de la misma, se entiende que la invención pretende cubrir aspectos amplios de la misma sin alejarse del espíritu y el alcance de la invención como se define en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Una composición sólida para la administración oral de al menos un agente farmacéuticamente activo, que comprende:
- 5 (a) una primera capa que comprende una primera población de micropartículas de liberación controlada que tienen un agente farmacéuticamente activo dispuesto en su interior;
- (b) una segunda capa que comprende un agente farmacéuticamente activo dispuesto en su interior; y
- (c) un material superabsorbente dispuesto en el interior de la primera capa, de la segunda capa, o tanto de la primera capa como de la segunda capa, en la que la composición,
- 10 (i) cuando está intacta y se expone a un entorno acuoso, inicialmente, el agente farmacéuticamente activo dispuesto en la segunda capa se libera a una velocidad más rápida que el agente farmacéuticamente activo dispuesto en la primera capa, y
- (ii) cuando se tritura y se expone a un entorno acuoso, el material superabsorbente se hincha para crear un gel duro que atrapa las micropartículas, después de lo cual el gel duro, las micropartículas o tanto el gel duro como las micropartículas, permiten la liberación controlada de al menos el agente farmacéuticamente activo dispuesto en el interior de las micropartículas.
- 15 2. La composición de la reivindicación 1, en la que el material superabsorbente se dispone en el interior de la primera capa.
3. La composición de la reivindicación 1 o 2, en la que el material superabsorbente se dispone en el interior de la segunda capa.
- 20 4. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el agente farmacéuticamente activo dispuesto en la segunda capa está presente en una segunda población de micropartículas de liberación controlada.
5. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el agente farmacéuticamente activo presente en la primera capa y el agente farmacéuticamente activo presente en la segunda capa son iguales.
- 25 6. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el agente farmacéuticamente activo presente en la primera capa y el agente farmacéuticamente activo presente en la segunda capa son diferentes.
7. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la primera capa está adyacente a la segunda capa.
8. La composición de la reivindicación 7, en la que la composición es una bicapa.
- 30 9. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que se dispone una tercera capa entre la primera capa y la segunda capa.
10. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que la primera capa, la segunda capa, o tanto la primera y segunda capas, comprenden además un agente de liberación controlada.
11. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que la composición comprende además un recubrimiento que encapsula la primera capa y la segunda capa.
- 35 12. La composición de la reivindicación 11, en la que el recubrimiento es un recubrimiento de liberación controlada.
13. La composición de la reivindicación 12, en la que el recubrimiento de liberación controlada comprende una tercera población de micropartículas que tienen un agente farmacéuticamente activo dispuesto en su interior.
14. La composición de la reivindicación 13, en la que la tercera población de micropartículas es igual que la primera población de micropartículas.
- 40 15. La composición de la reivindicación 13 o 14, en la que la tercera población de micropartículas es igual que la segunda población de micropartículas.

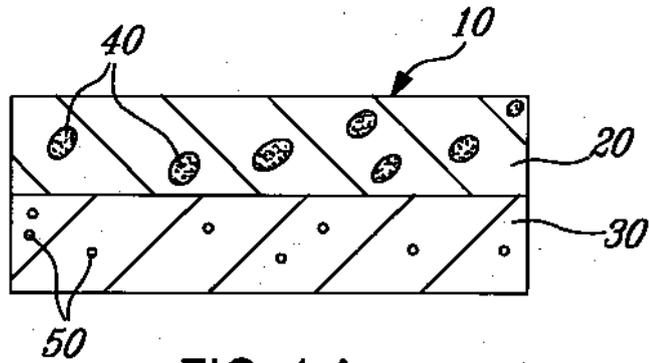


FIG. 1 A

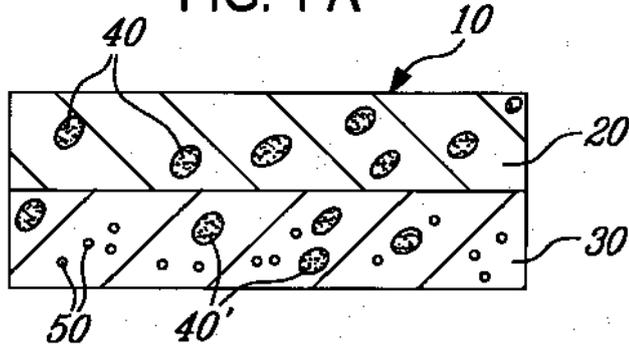


FIG. 1 B

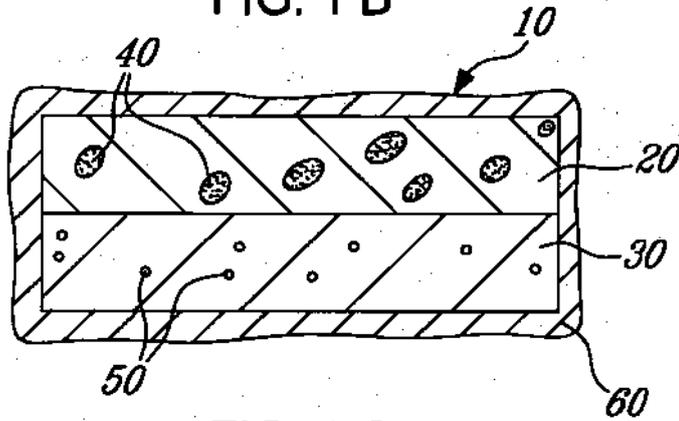


FIG. 1 C

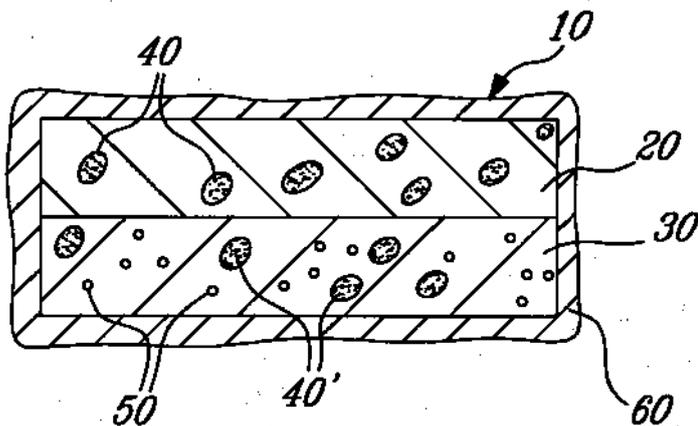


FIG. 1 D

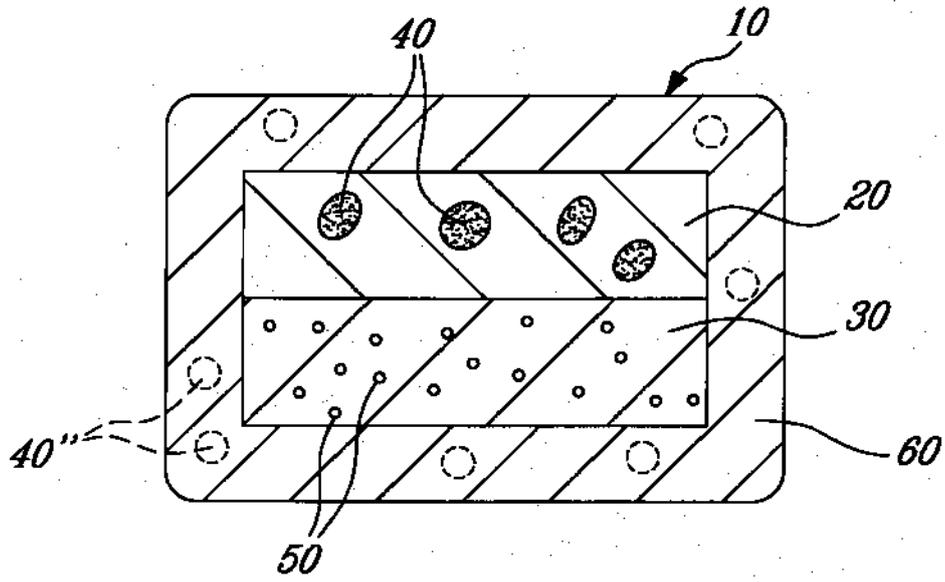


FIG. 2 A

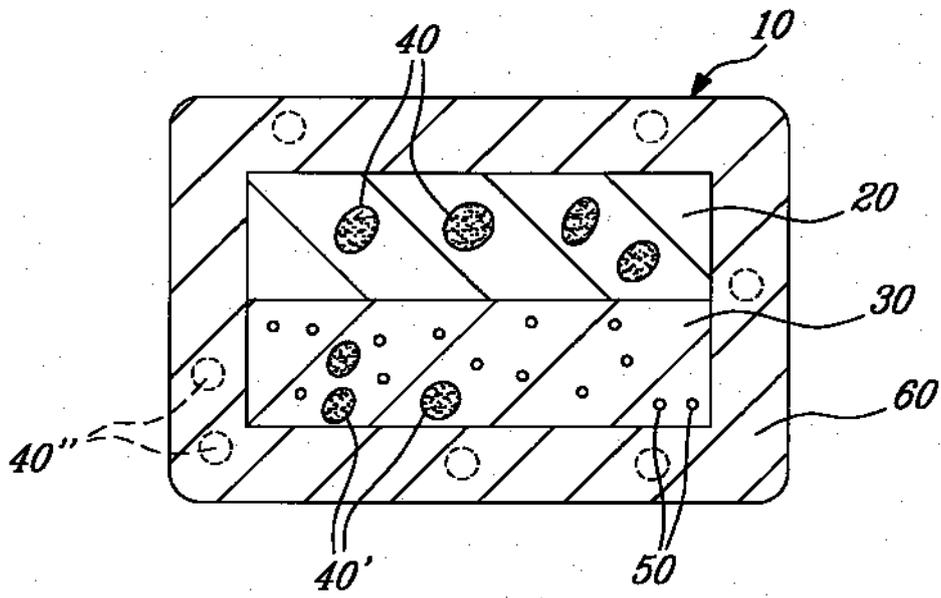


FIG. 2 B

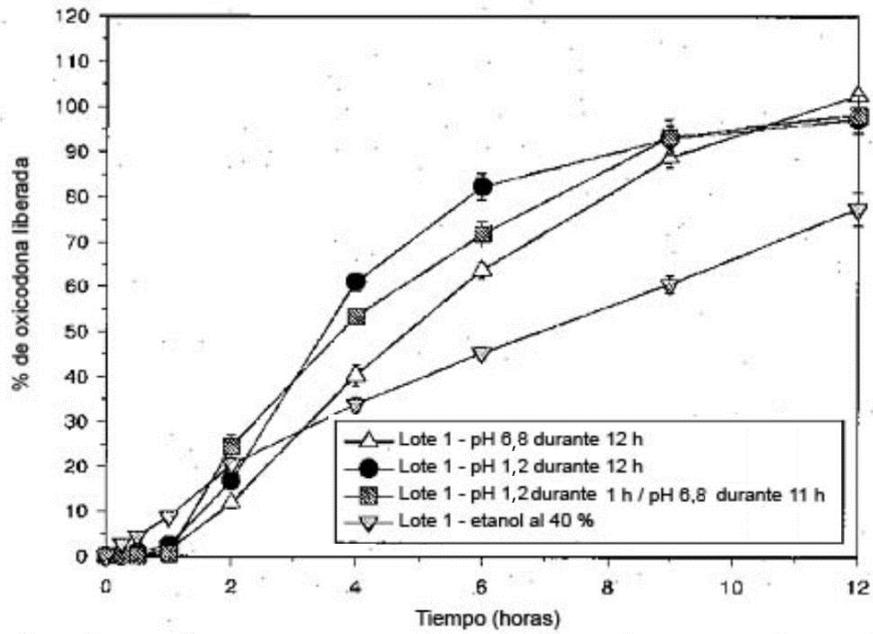


FIGURA 3A

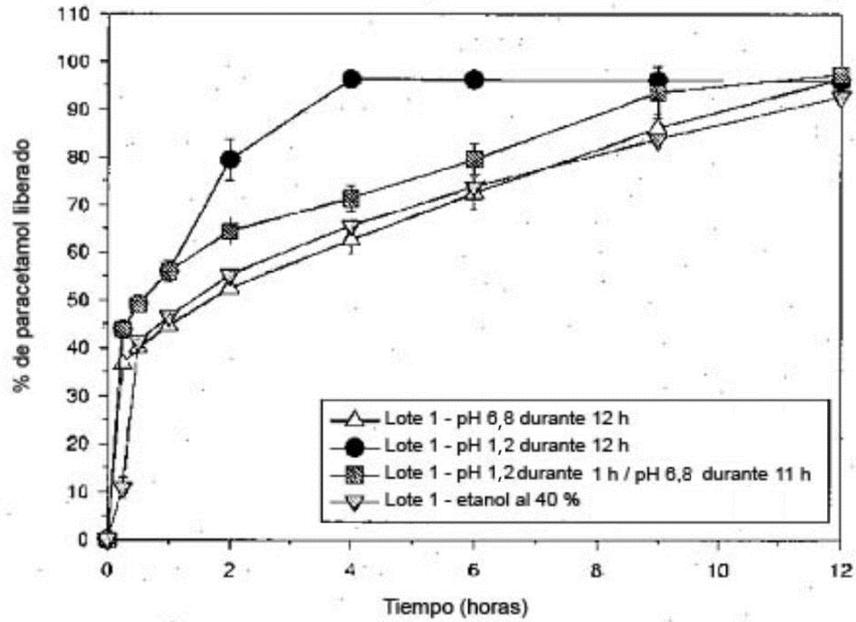


FIGURA 3B

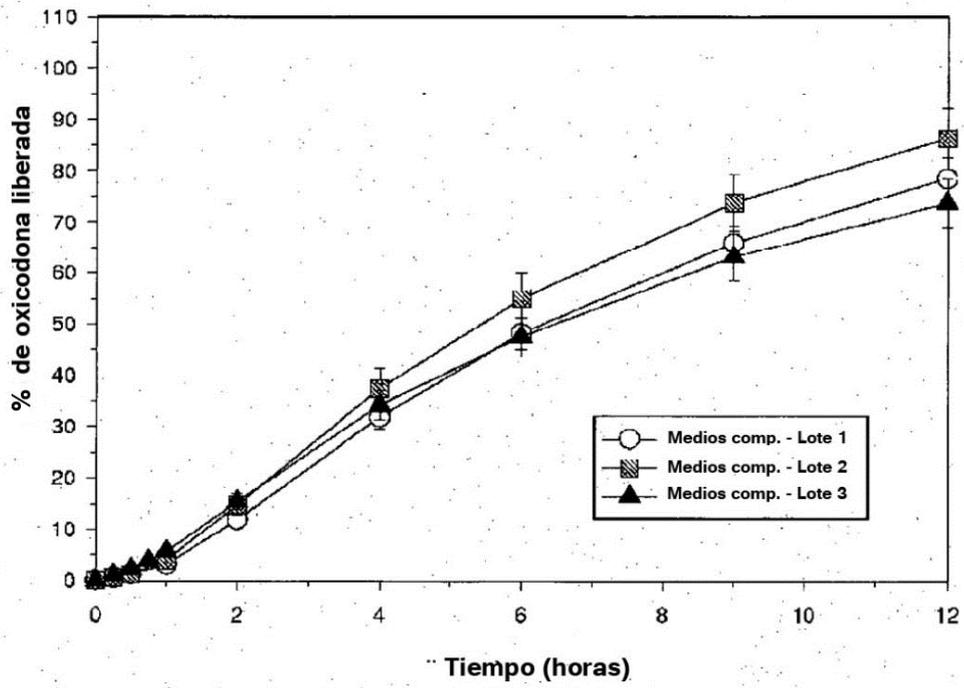


FIGURA 4A

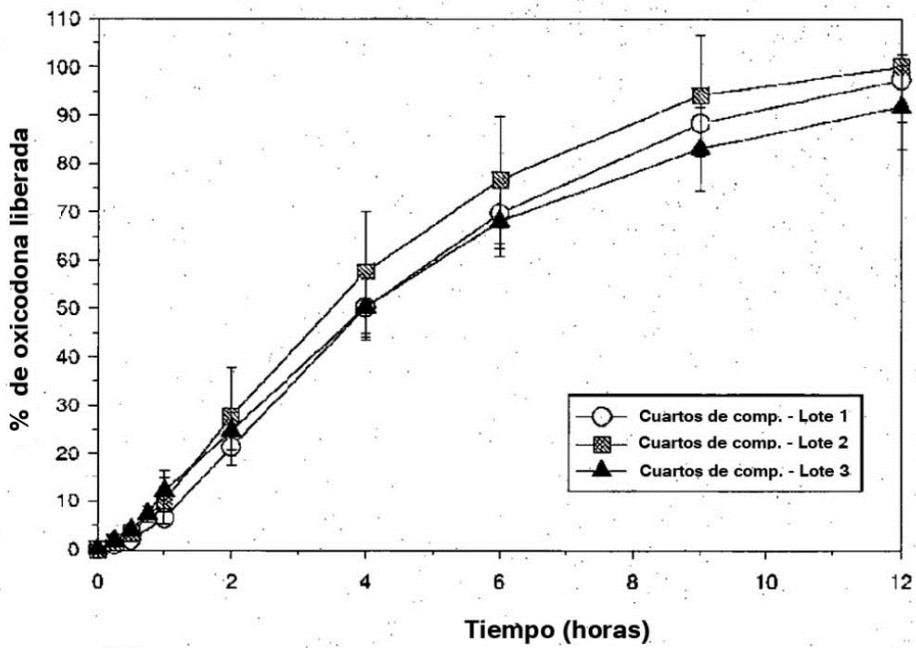


FIGURA 4B

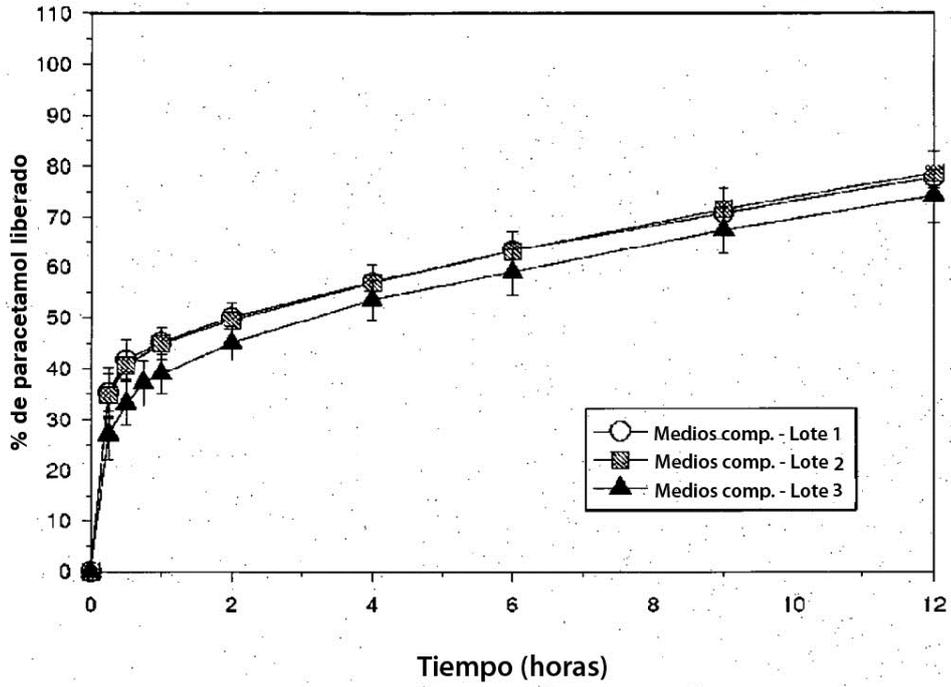


FIGURA 5A

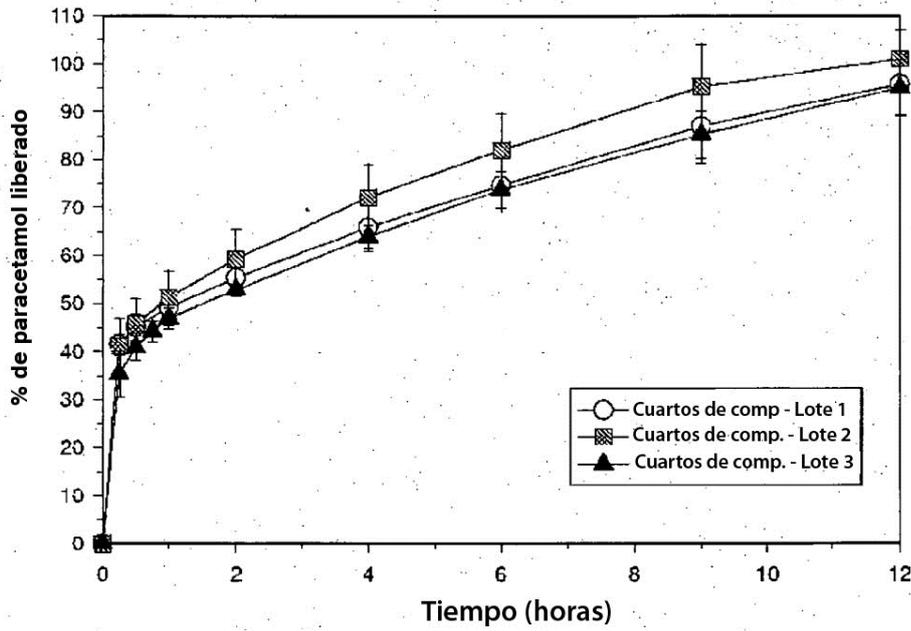


FIGURA 5B

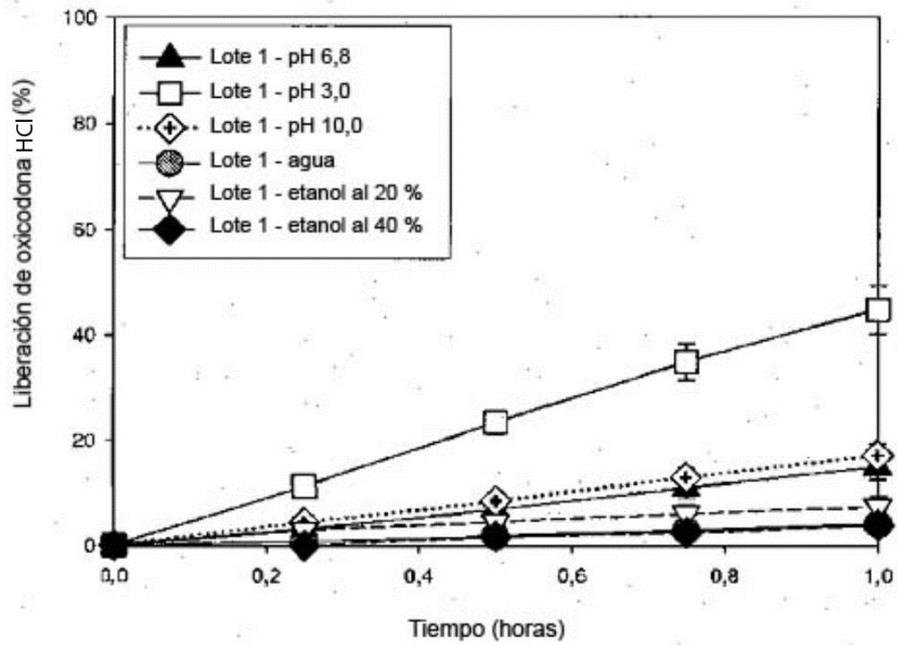


FIGURA 6A

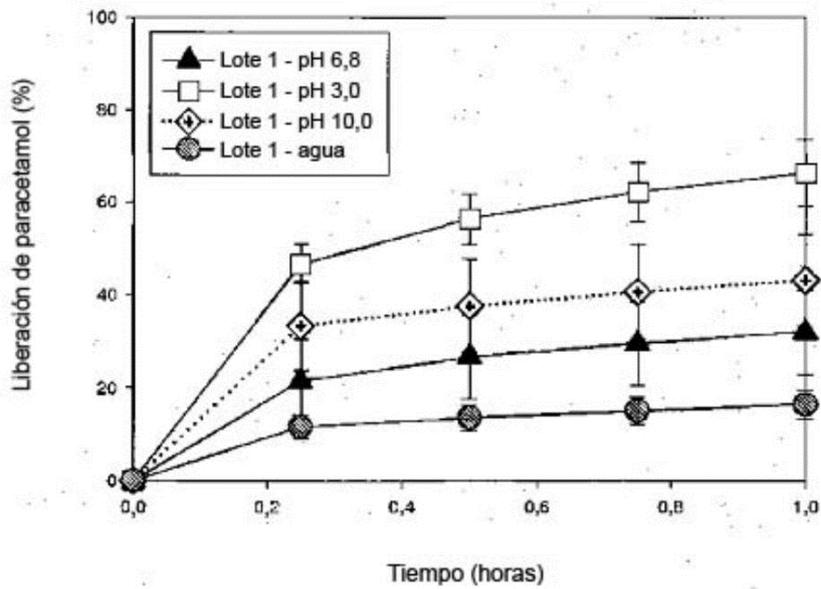


FIGURA 6B

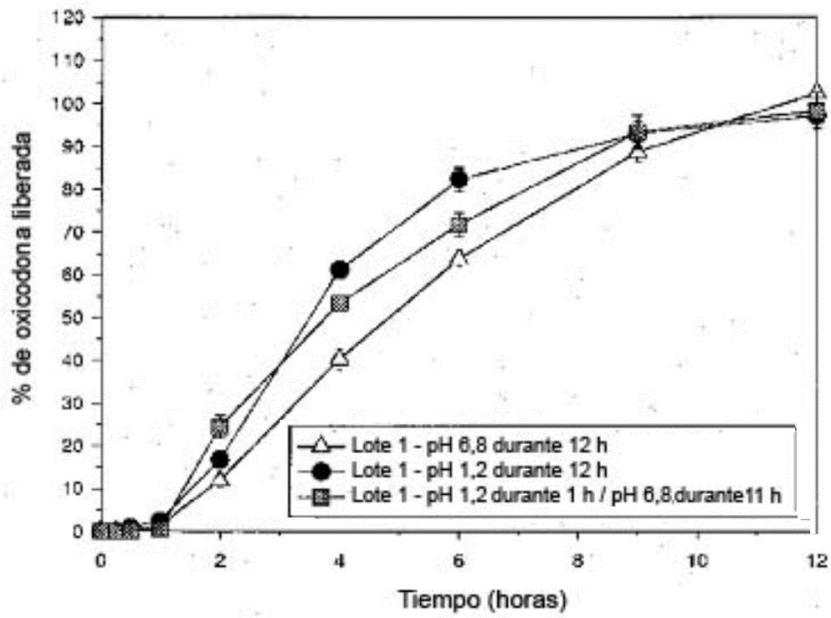


FIGURA 7A

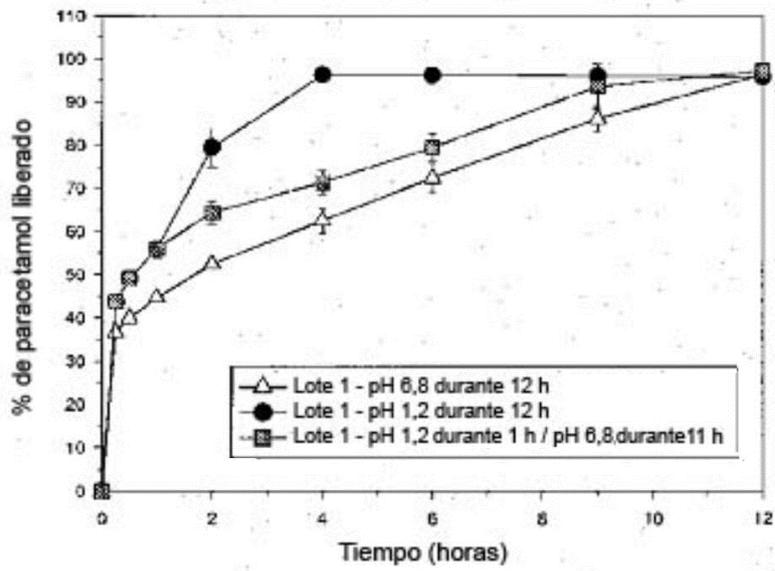


FIGURA 7B

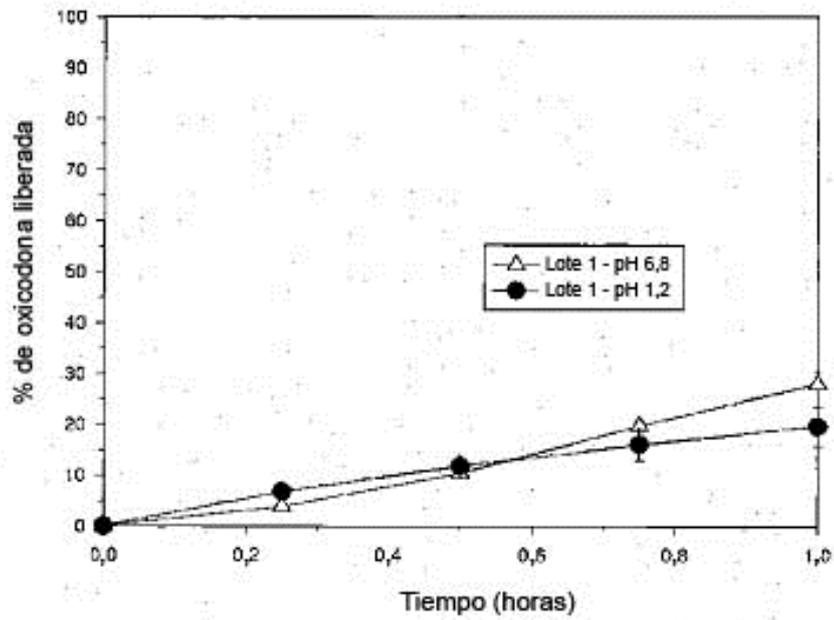


FIGURA 8A

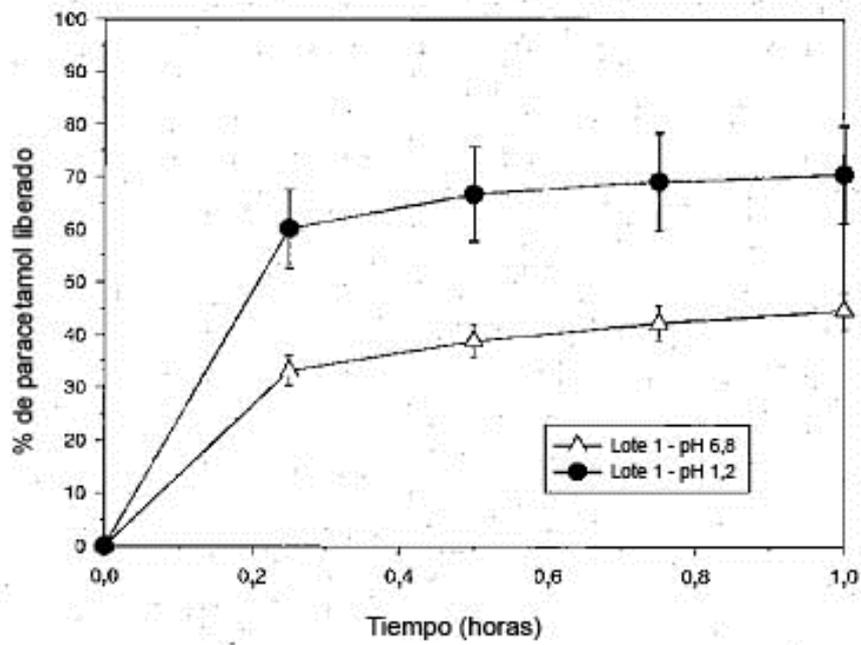


FIGURA 8B

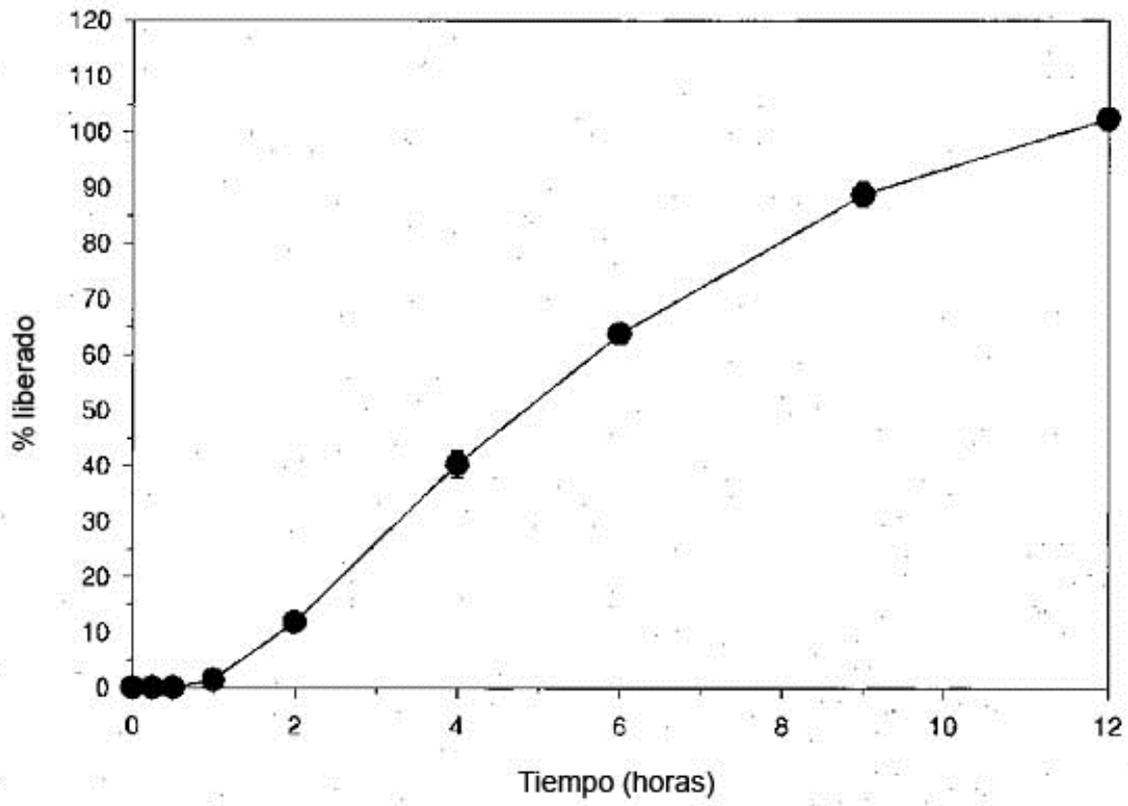


FIGURA 9

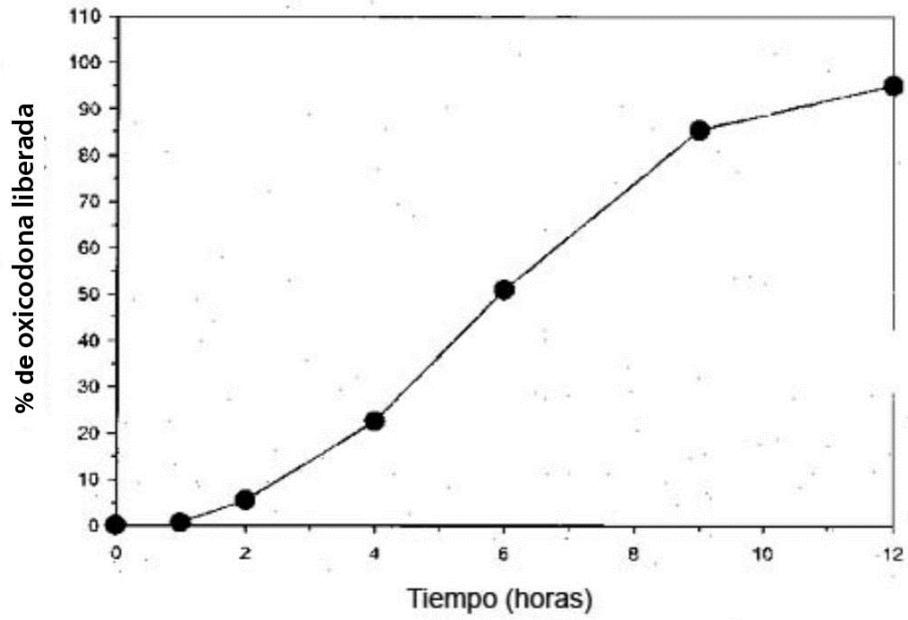


FIGURA 10A

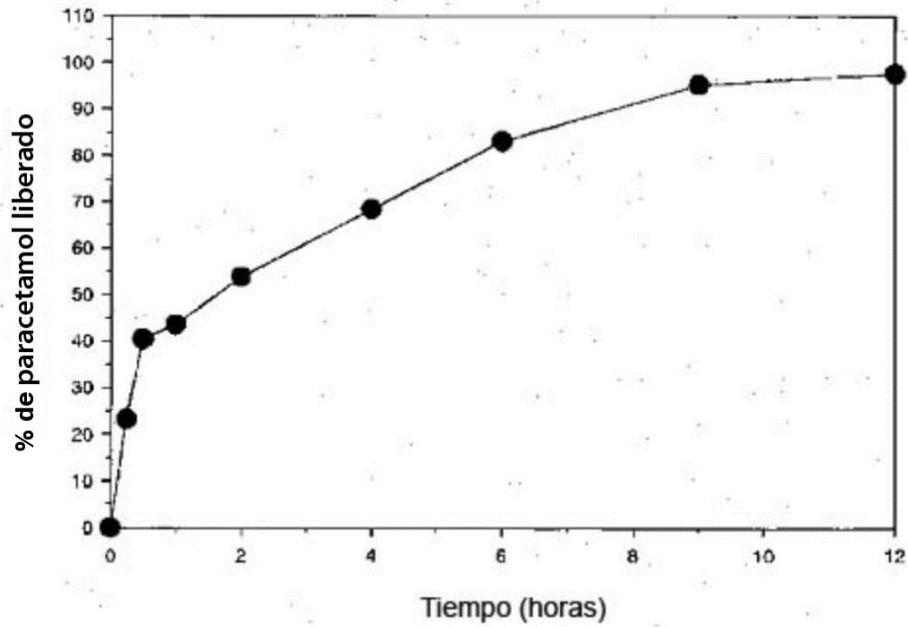


FIGURA 10B

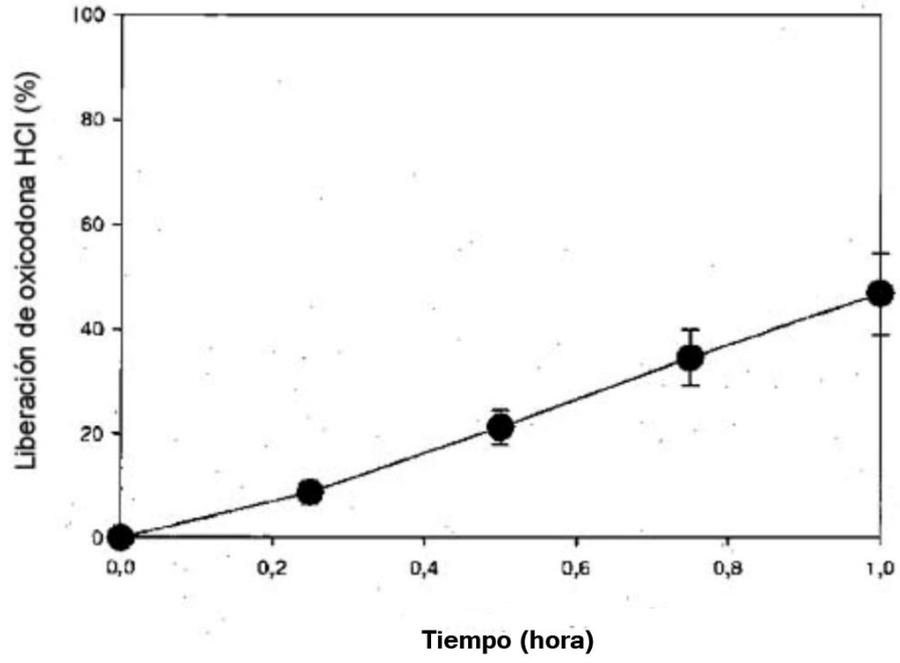


FIGURA 11A

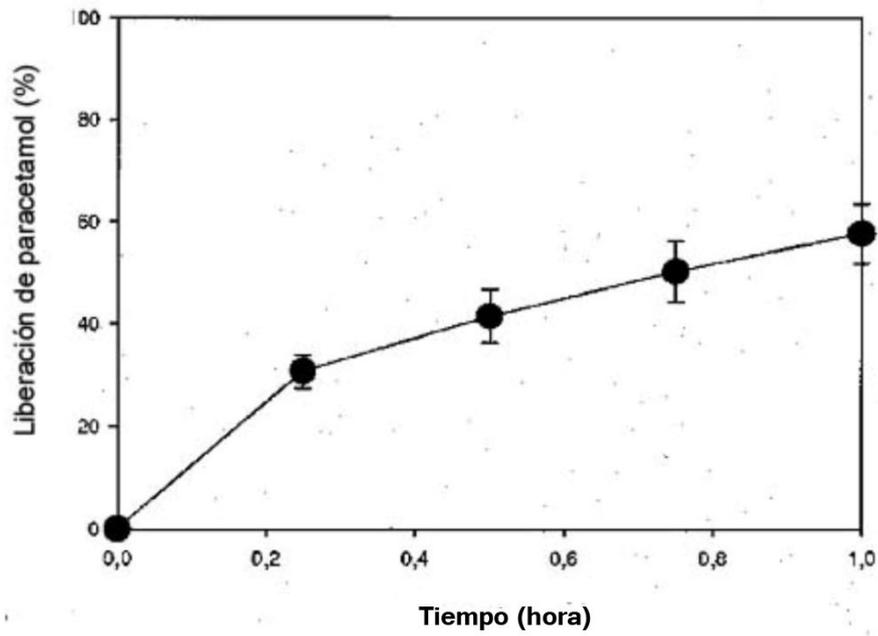


FIGURA 11B

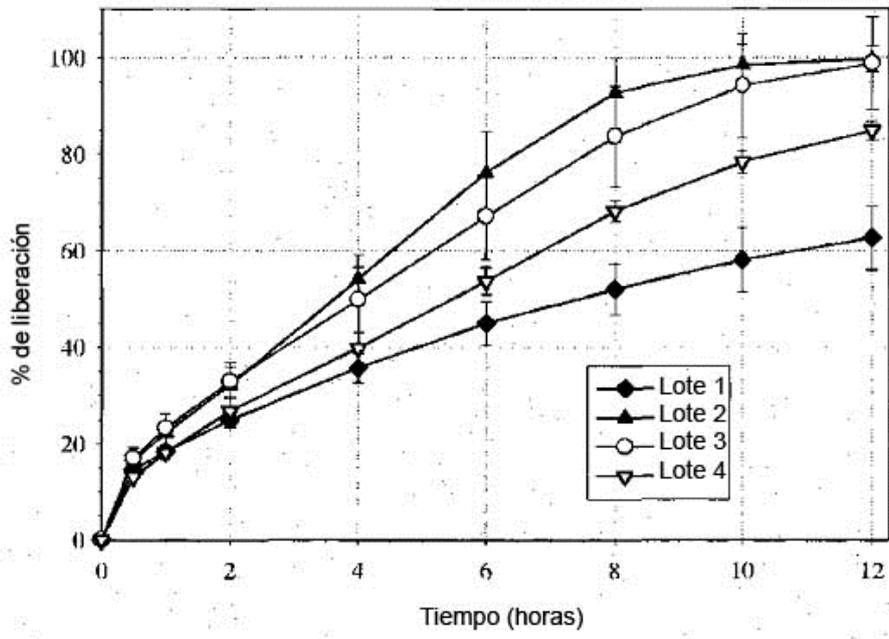


FIGURA 12

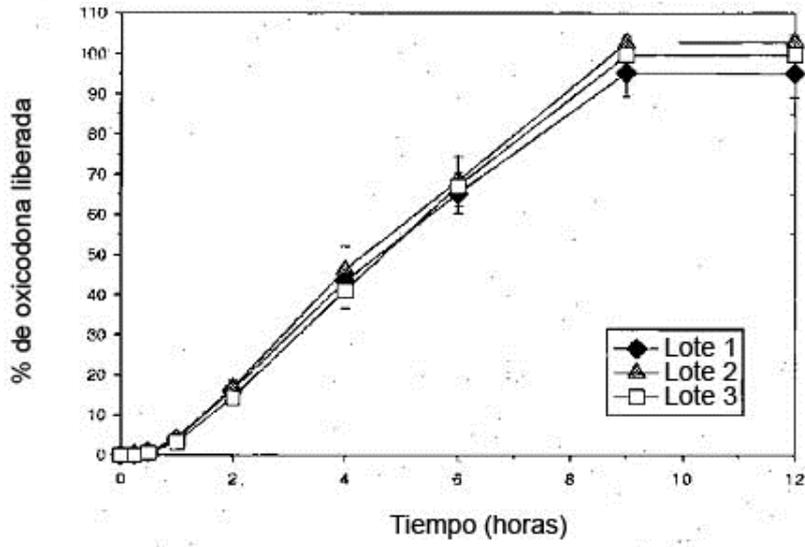


FIGURA 13A

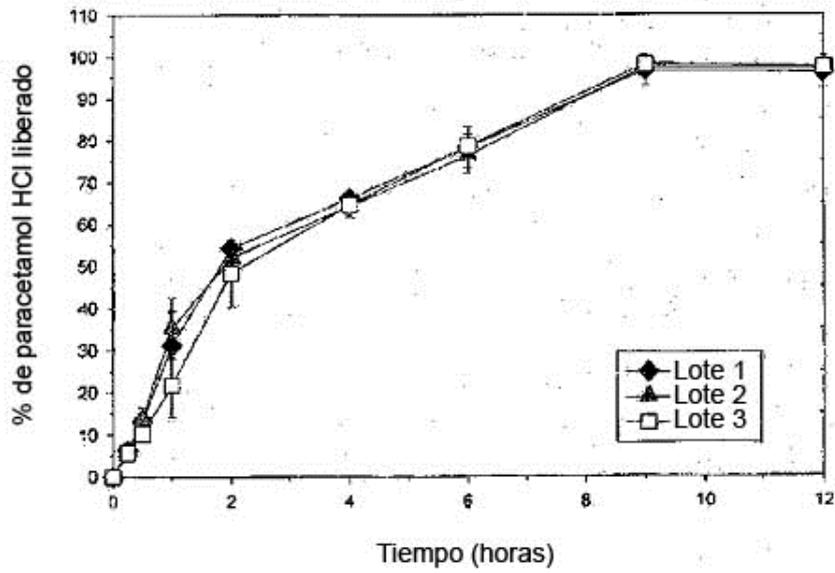


FIGURA 13B

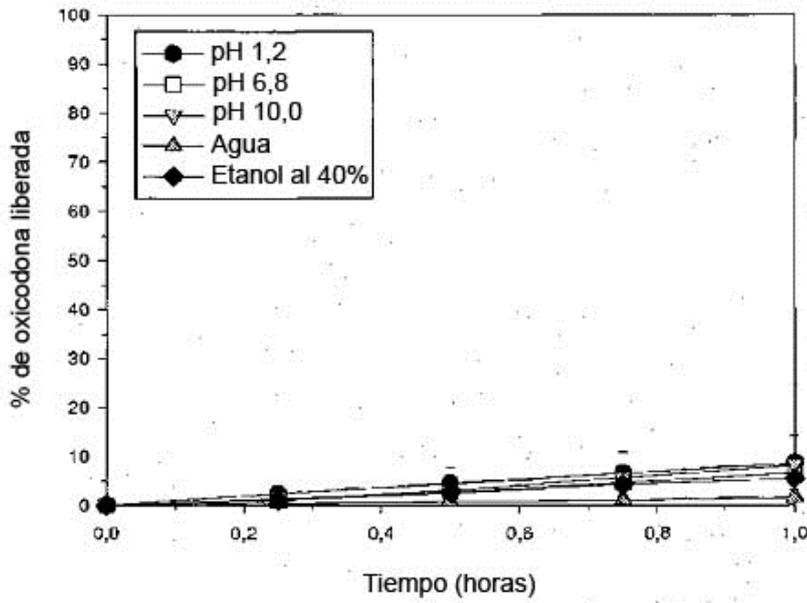


FIGURA 14A

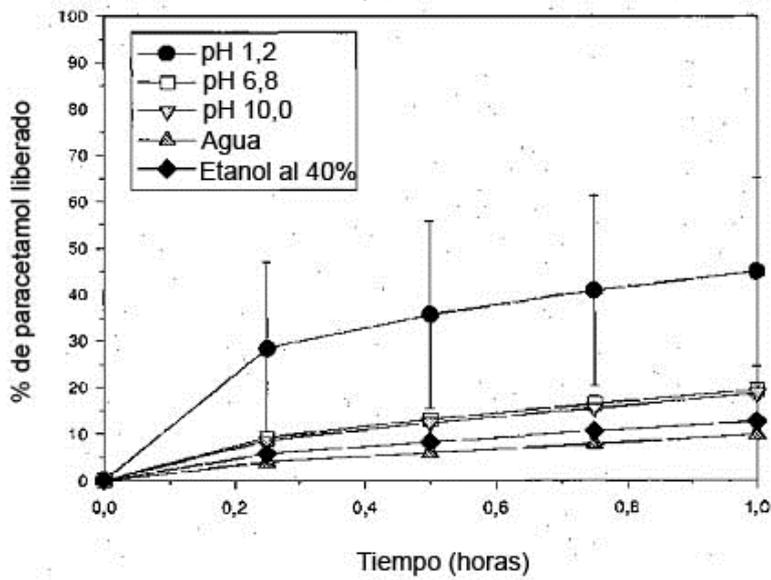


FIGURA 14B

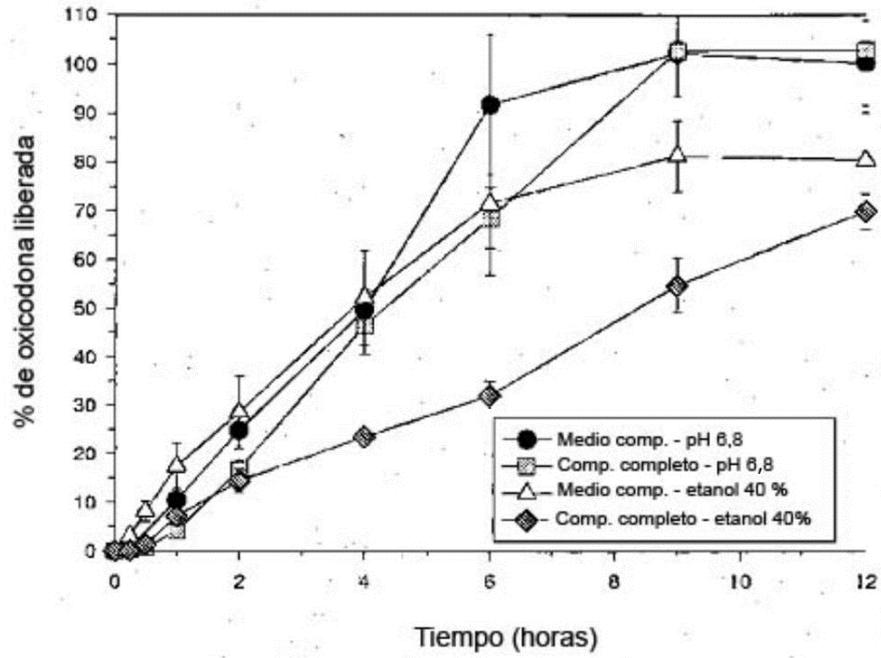


FIGURA 15A

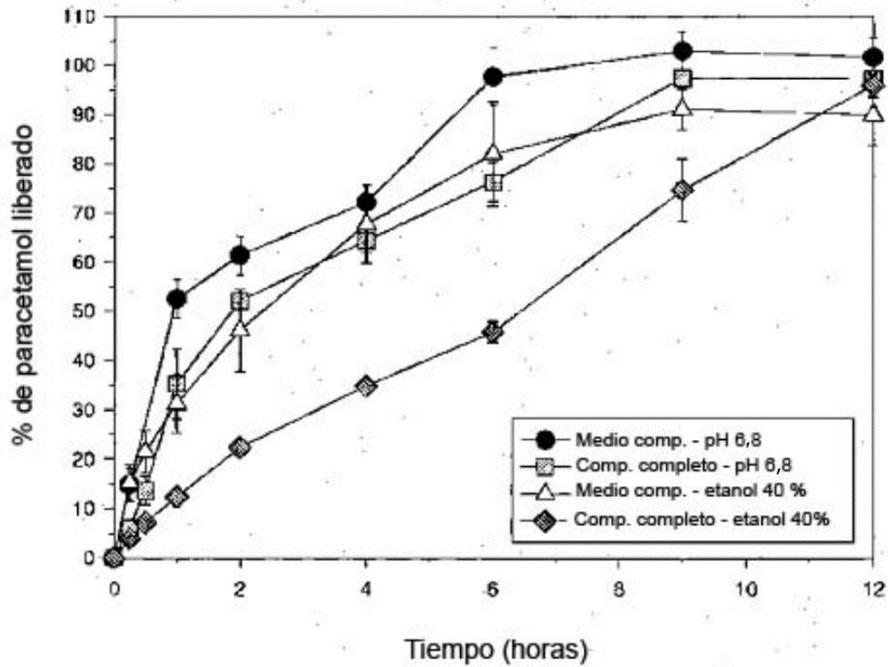


FIGURA 15B

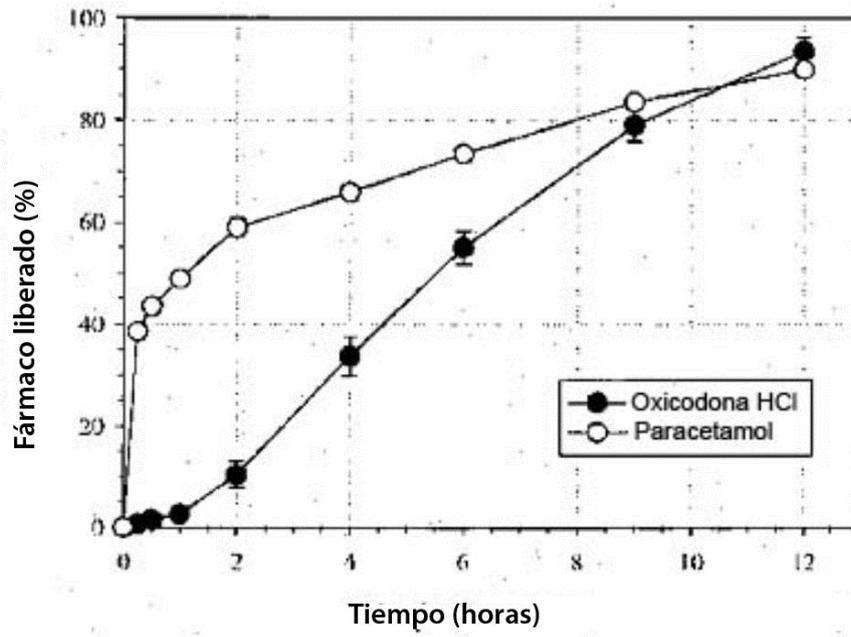


FIGURA 16

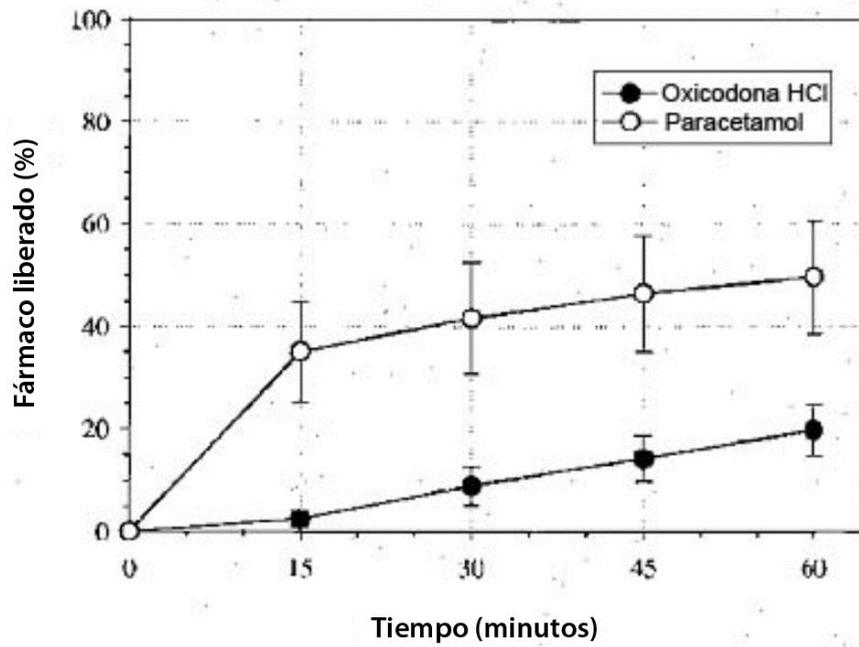


FIGURA 17