



OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: 2 531 735

51 Int. Cl.:

A61K 9/28 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- Fecha de presentación y número de la solicitud europea: 14.10.2005 E 05808388 (2)
 Fecha y número de publicación de la concesión europea: 03.12.2014 EP 1809259
- (54) Título: Preparaciones farmacéuticas con menor potencial de abuso
- (30) Prioridad:

15.10.2004 US 619589 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente: 18.03.2015 73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

CHANG, RONG-KUN

74 Agente/Representante:

GARCÍA-CABRERIZO Y DEL SANTO, Pedro

DESCRIPCIÓN

Preparaciones farmacéuticas con menor potencial de abuso.

Campo de la invención

5

10

50

55

Esta invención se refiere a formas farmacéuticas de formulaciones de psicofármacos de venta con receta que tienen un potencial de abuso reducido y a métodos de reducción del potencial de abuso de formas farmacéuticas de psicofármacos de venta con receta.

Antecedentes de la invención

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

Los opioides incluyen morfina, codeína y fármacos relacionados tales como oxicodona (Percodan y OxyContin), hidrocodona (Vicodin) y meperidina (Demerol) y son recetados habitualmente para aliviar el dolor. Tomados tal como son recetados, los opioides pueden usarse para tratar el dolor eficazmente sin efectos secundarios inapropiados. El uso crónico de opioides puede causar tolerancia, lo que significa que los usuarios deben tomar dosis más elevadas para conseguir los mismos efectos. El uso a largo plazo también puede causar dependencia física y adicción. Puede producirse abstinencia cuando un individuo interrumpe el uso de los fármacos. Los síntomas de abstinencia pueden incluir inquietud, dolor muscular y óseo, insomnio, diarrea, vómitos, escalofríos con carne de gallina, y movimientos involuntarios de las piernas. Es más probable que los individuos que son adictos a los opioides tomen una sobredosis de los fármacos, lo que podría ser mortal.

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

Los estimulantes incrementan la frecuencia cardiaca, la presión arterial y el metabolismo, proporcionan sensaciones de euforia y energía, e incrementan la concentración mental. Los estimulantes tales como metilfenidato (Ritalin) y dextroanfetamina (Adderall y Dexedrina) son recetados para el tratamiento de narcolepsia, trastorno por déficit de atención/hiperactividad y depresión que no ha respondido a otros tratamientos. También pueden ser usados para el tratamiento a corto plazo de obesidad. Los individuos pueden volverse adictos a la sensación de bienestar y al incremento de energía que pueden generar los estimulantes. Tomar dosis elevadas de estimulantes repetidamente durante un corto periodo, sin embargo, puede causar sensaciones de hostilidad o paranoia. Adicionalmente, tomar dosis elevadas de estimulantes puede provocar temperaturas corporales peligrosamente altas y latidos irregulares del corazón.

El potencial de abuso de estas tres clases de fármacos es una preocupación fundamental. Esto es especialmente cierto para opioides y estimulantes y, por lo tanto, son clasificados por la Agencia Federal Antidrogas (DEA) como fármacos de Categoría II (sustancias que tienen un elevado potencial de abuso con grave propensión a causar dependencia física o psíquica, pero tienen cierto uso médico aprobado).

Diversas formas farmacéuticas de psicofármacos para uso médico están disponibles o son posibles. Estas incluyen cápsulas, comprimidos, parches transdérmicos y suspensiones líquidas. Por ejemplo, el metilfenidato (Ritalin) está disponible en formas farmacéuticas orales, de comprimido y comprimido de liberación prolongada. La dextroanfetamina (Adderall) está disponible en formas farmacéuticas de comprimido de liberación inmediata y cápsula de liberación prolongada. Metilfenidato, anfetamina, fentanilo, 3-metilfentanilo, morfina, etc., pueden incorporarse en parches transdérmicos. Un parche de fentanilo (Duragesic) ya está en el mercado y un parche de metilfenidato (Methypatch) está siendo revisado por la FDA. También son posibles suspensiones líquidas de fármacos en formas de liberación inmediata y liberación sostenida. Puede formularse un sistema de liberación sostenida usando partículas en complejos de intercambio iónico con el fármaco con un recubrimiento adicional de etilcelulosa. La tecnología de intercambio iónico hace posible una liberación controlada de líquido fiable para muchos

fármacos iónicos, que incluyen anfetamina, metilfenidato, hidrocodona, codeína, morfina, y similares.

Estas diversas formas farmacéuticas proporcionan valiosos beneficios médicos cuando se toman o administran apropiadamente, pero también tienen un elevado potencial de abuso. Por ejemplo, se abusa de las formas farmacéuticas de liberación sostenida machacándolas o masticándolas y a continuación tragándolas o esnifándolas o mezclándolas o disolviéndolas en agua o similares y a continuación inyectándolas. Los parches transdérmicos pueden masticarse para proporcionar un inicio de acción rápido mediante absorción bucal, sublingual u oral de las sustancias controladas. Además, un residuo del fármaco significativo después de la administración normal de los parches es bastante habitual. Dicho residuo puede extraerse y concentrarse para abuso. También se pueden concentrar y abusar de forma similar de las suspensiones líquidas.

- En vista de estos problemas, se desean nuevas y mejoradas formas farmacéuticas de psicofármacos que tengan un menor potencial de abuso. Varias estrategias para reducir el potencial de abuso de las formas farmacéuticas de fármacos pueden encontrarse en patentes de Estados Unidos. Éstas incluyen, por ejemplo, la incorporación de un antagonista opioideo en una forma farmacéutica (Patentes de Estados Unidos Nº 4401672, 4457933, 5162341, 5236714, 6277384 y 6228863), el uso del inhibidor de la enzima del citocromo P450 2D6 (Patente de Estados Unidos Nº 6124282), y la incorporación de un material soluble/geificable en agua en una forma farmacéutica (Patente de Estados Unidos Nº 4070494).
 - El documento WO 03/013538 desvela una forma farmacéutica que comprende una primera composición que contiene un agente activo tal como un opioide y una segunda composición que comprende un agente con efecto adverso recubierto de tal manera que el agente con efecto adverso no sea liberado en el tracto GI.
- 20 El documento WO 2004/004693 se refiere a una composición farmacéutica que comprende un psicofármaco y una composición disuasoria del abuso que retarda la liberación del fármaco, y que está recubierta de modo que no es liberado al tracto GI.
 - El documento WO 2004/026262 desvela una composición farmacéutica resistente al abuso que comprende un compuesto activo tal como un opiáceo y una matriz inviolable que comprende uno o más polímeros reticulados que son capaces de unirse al opiáceo de modo que el opiáceo no sea liberado inmediatamente desde el polímero.
 - El documento US 2003/068392 describe una forma farmacéutica oral que comprende un opioide y un irritante para provocar una sensación de irritación durante el uso indebido de la forma farmacéutica.
 - El documento EP 2 494 961 desvela una formulación que comprende un psicofármaco y un agente maloliente y/o un colorante indicador
- 30 Sin embargo, estas estrategias siguen estando lejos de lo ideal en términos de la eficacia de disuadir a alguien de abusar del medicamento esnifando o fumando o por administración oral inapropiada.

OBJETO DE LA INVENCIÓN

5

25

35

Es un objeto de la presente invención reducir el potencial de abuso de formas farmacéuticas de psicofármacos y otras drogas y proporcionar formas farmacéuticas de psicofármacos que tengan un potencial de abuso reducido. Más particularmente, es un objeto de la presente invención proporcionar formas farmacéuticas orales de opioides, depresores y estimulantes del SNC que tengan una mayor eficacia en disuadir el abuso por esnifado/inyección o similares.

Descripción detallada de la invención

- El psicofármaco (es decir, un fármaco que afecta al sistema nervioso central) de la forma farmacéutica de la presente invención no está particularmente limitado en la medida en que el fármaco esté aprobado para uso médico en forma farmacéutica y tenga un potencial de abuso. El fármaco incluye opioides, depresores y estimulantes del sistema nervioso central (SNC) tales como, por ejemplo, fármacos comercializados con las marcas comerciales Adderall XR, Matadate CD, Kadian, Oramorph SR, MS Contin, Oxycontin y similares, cada uno en solitario o en combinación.
- La mayoría de los estupefacientes y los estimulantes, por ejemplo, sulfato de anfetamina, aspartato de anfetamina, sacarato de anfetamina, sulfato de morfina, clorhidrato de oxicodona, clorhidrato de metilfenidato, etc., son fármacos básicos que contienen un grupo amino cargado positivamente. Un objetivo de esta invención aprovecha esta propiedad química. Estos fármacos básicos pueden reaccionar con un agente cargado negativamente (también denominadas en el presente documento "sustancias disuasorias") para formar un complejo asociado a un ion en un entorno acuoso. La absorción de estos complejos asociados a un ion es obstaculizada debido a su solubilidad en agua rebajada resultante.

En un aspecto, se usan agentes tensioactivos aniónicos, tales como lauril sulfato sódico y dioctil sulfosuccinato sódico para interactuar con fármacos con un grupo amino cargado positivamente para formar complejos poco solubles en agua. Esto se deriva de, por ejemplo Wells et al., que investigaron el efecto de los tensioactivos

ES 2 531 735 T3

aniónicos sobre la liberación de maleato de clorfeniramina de una matriz heterogénea inerte, y descubrieron que la formación de un complejo poco soluble en agua entre maleato de clorfeniramina y el tensioactivo aniónico ralentizaba la liberación a un mínimo a bajas concentraciones de tensioactivo. (Drug Dev. Ind. Pharm., 1992, 18(2), 175-186). Además, Rao et al., publicaron un artículo sobre "Effect of sodium lauryl sulfate on the release of rifampicin from guar gum matrix" (el efecto del lauril sulfato sódico sobre la liberación de rifampicina de una matriz de goma guar) en el Indian Journal of Pharmaceutical Sciences, 2000, Sep-Oct, 62(5), 404-406. También observaron que, a medida que la concentración de lauril sulfato sódico se incrementaba hasta el 15%, la liberación se ralentizaba progresivamente hasta un mínimo, lo que se atribuye a la formación de un complejo poco soluble. Es más, Matschiner et al., caracterizaron la formación de pares de iones entre eritromicina y lauril sulfato sódico y confirmaron la suposición de la formación de un complejo a la relación molar de 1:1. (Pharmazie, 1995, 50 (julio), 462-464).

5

10

25

30

35

40

45

50

Además, se sabe que los tensioactivos aniónicos, tales como lauril sulfato sódico, interactúan con polímeros de la matriz hidrófila, tales como hidroxipropilmetilcelulosa, para formar un gel más viscoso en agua. Esta capa de gel más viscoso generalmente da como resultado una velocidad de disolución más lenta.

En un aspecto adicional, existen muchos polímeros iónicos, tales como polímeros de ácido acrílico, alginato sódico, carboximetilcelulosa sódica, sulfonatos de estireno-divinilbenceno y carragenano, que también pueden complejarse con fármacos cargados positivamente. El complejo se mantiene unido por atracción iónica entre el grupo amino del compuesto del fármaco y el grupo carbonilo de los polímeros. Cuando se dispersan en agua, la naturaleza hidrófila de estos polímeros también otorga la viscosidad al medio, lo que obstaculiza adicionalmente la liberación y absorción del fármaco.

En otro aspecto de la presente invención, los fármacos con un grupo amino cargado positivamente pueden reaccionar con un colorante cargado negativamente tal como rojo allura, amaranto, azul brillante, cantaxantina, carmín y eritrosina, indigotindisulfonato sódico (índigo carmín), Ponceau 4R, amarillo de quinolina, tartrazina, azul timol, azul bromotimol, verde bromocresol, rojo bromopirogalol, rojo fenol, rojo cresol para formar un complejo de asociación iónica en una solución acuosa, que impide la extracción preferencial del fármaco.

Además, pueden usarse agentes alcalinos, tales como bicarbonato sódico, carbonato cálcico, meglumina y fosfato cálcico, para convertir formas de sal de fármacos con un grupo amino en una base libre. Generalmente, las bases libres tienen una solubilidad mucho menor que sus sales. Por ejemplo, las solubilidades acuosas de sulfato de morfina a pH 1,5 y 7,4 son 90,1 mg/ml y 1,3 mg/ml, respectivamente. Las solubilidades acuosas de clorhidrato de oxicodona a pH 1,5 y 7,4 son 182,1 mg/ml y 6,1 mg/ml, respectivamente. La drástica disminución de la solubilidad acuosa debido a la adición de agentes alcalinos puede usarse para evitar la rápida disolución del fármaco y para minimizar el efecto de subidón, que los toxicómanos desean habitualmente de forma compulsiva.

En un aspecto adicional más de la invención, la sustancia disuasoria puede ser un material absorbente, tal como carbón activado, silicato de magnesio y aluminio, o alúmina activada, por ejemplo. Estas sustancias han sido usadas en el pasado para absorber físicamente fármacos, especialmente en los campos de desintoxicación y extracción en forma sólida. Por lo tanto, éstas también pueden ser útiles en la presente invención para minimizar el potencial de abuso.

El objetivo del uso de cualquiera de los materiales anteriores en una forma farmacéutica es hacer al fármaco adictivo menos disponible al sistema humano, de modo que se obtenga poco o ningún "subidón". Estas formas farmacéuticas, por ejemplo, no son deseables para un toxicómano.

Esnifar y fumar para el abuso de sustancias son prácticas muy extendidas y el uso de sustancias que interactúan a nivel local con un medicamento con potencial de abuso puede ser un medio eficaz para impedir el abuso del fármaco. Las sustancias, tales como las mencionadas anteriormente, deben incorporarse en las formas farmacéuticas de los fármacos con potencial de abuso de tal manera que la sustancia disuasoria no muestre su efecto disuasorio cuando una forma farmacéutica del fármaco es administrada apropiadamente, pero muestre un efecto disuasorio cuando la forma farmacéutica es masticada, machacada o extraída químicamente para administración nasal (esnifando), por inhalación (fumando), oral, bucal o sublingual o es inyectada.

La sustancia disuasoria puede incorporarse en gránulos, microesferas o minicomprimidos, o similares, como una entidad independiente del fármaco o fármacos en la forma farmacéutica, que se recubren posteriormente con un recubrimiento barrera adecuado para impedir la fuga de la sustancia disuasoria y para minimizar o impedir la absorción de la sustancia disuasoria en condiciones normales de administración de la dosis. Estos gránulos/microesferas/minicomprimidos se combinan con el fármaco de interés en la forma farmacéutica (por ejemplo, cápsula, comprimido, etc.).

Los tamaños de los gránulos, microesferas y minicomprimidos no están limitado, siempre que los gránulos puedan incorporarse en las formas farmacéuticas de la invención. Típicamente, los gránulos y microesferas tienen un tamaño de 50 µm a 4000 µm. Los minicomprimidos tienen un tamaño que típicamente es significativamente más pequeño que los comprimidos habituales (>5/32 de pulgada de diámetro).

ES 2 531 735 T3

Cuando gránulos, microesferas o minicomprimidos que contienen la sustancia o sustancias disuasorias y que no contienen un fármaco se encapsulan o se combinan de otro modo con gránulos, microesferas o minicomprimidos que contienen un principio activo farmacéutico (API), los gránulos, microesferas o minicomprimidos son, preferentemente, del mismo tamaño para hacer difícil que las respectivas microesferas se distingan y se separen.

- Cuando se usa en una formulación en parche transdérmico, la sustancia o sustancias disuasorias pueden usarse en forma de los gránulos, microesferas o minicomprimidos descritos anteriormente recubiertos con un recubrimiento barrera adecuado.
- La al menos una sustancia disuasoria se usa en una cantidad total del 10 al 70% en peso y, preferentemente, del 10 al 50% en peso y, de la forma más preferente, del 10 al 40% en peso en base al peso de una forma farmacéutica de la formulación farmacéutica en la que está incorporado el agente. El agente puede ser una o más de las sustancias indicadas anteriormente. Se prefiere tener la sustancia o sustancias disuasorias en forma no liberable, dado que no serán liberadas desde una unidad intacta (por ejemplo, minicomprimidos o gránulos con un recubrimiento muy grueso que contienen la sustancia o sustancias), no tienen ningún efecto farmacológico y no tienen ningún impacto sobre el perfil de liberación del principio activo.
- Los gránulos, microesferas, minicomprimidos y comprimidos de la sustancia o sustancias disuasorias pueden prepararse mediante diversos procesos farmacéuticos conocidos, tales como compactación con rodillo, y estratificación en solución/suspensión/polvo en un lecho fluido u otro equipo de recubrimiento apropiado, y compresión en una prensa de comprimidos. En una realización particularmente preferida, grageas centrales tales como grageas diferentes se recubren con una capa de la sustancia o sustancias disuasorias y un recubrimiento barrera se aplica a las grageas centrales estratificadas. Como alternativa, el núcleo de un granulado, microesfera o minicomprimido está compuesto principalmente por la sustancia o sustancias disuasorias, y el núcleo se recubre con dicho recubrimiento barrera.
- El recubrimiento barrera aplicado a los gránulos, microesferas o minicomprimidos que contienen la sustancia o sustancias disuasorias para minimizar o impedir la fuga de la sustancia o sustancias y para minimizar la absorción de la sustancia o sustancias en condiciones normales de administración de la dosis puede ser un recubrimiento protector, recubrimiento entérico o recubrimiento de liberación sostenida o diversas combinaciones de estos recubrimientos.
- En una realización preferida, gránulos, microesferas o minicomprimidos que contienen la sustancia o sustancias disuasorias y que no contienen el fármaco se recubren con un recubrimiento polimérico farmacéuticamente aceptable no soluble, que no se disuelve o libera en condiciones que existen en el tracto GI. Con dicho recubrimiento, la sustancia o sustancias disuasorias no es/son liberadas en el cuerpo humano cuando se administra apropiadamente y es/son liberadas solamente cuando una formulación de fármaco que incluye los gránulos, microesferas o minicomprimidos recubiertos con el recubrimiento no soluble es machacada para fines no recetados. De esta manera, además, la sustancia o sustancias disuasorias no interferirán (es decir formarán complejos con el fármaco) en la acción del fármaco en vías de administración normales.
 - El recubrimiento barrera también puede aplicarse mediante técnicas de recubrimiento convencionales tales como recubrimiento en bombo o recubrimiento en lecho fluido usando soluciones de polímeros en agua o disolventes orgánicos adecuados o usando dispersiones poliméricas acuosas.
- Los materiales útiles como recubrimiento protector son bien conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, derivados de celulosa tales como hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, poli(metacrilato de butilo, metacrilato de (2-dimetilaminoetilo), metacrilato de metilo) y copolímero de polivinilpirrolidona/acetato de vinilo. Los niveles de recubrimiento sugeridos son del 1 al 6%, preferentemente del 2-4% (w/w).
- La capa de recubrimiento entérico puede ser cualquier polímero sensible al pH, que se disuelve a un pH mayor de 4,5, después de cierto tiempo de espera, o después de que la unidad recubierta pase a través del estómago. El tiempo de espera preferido está en el intervalo de dos a seis horas. Los polímeros estéricos adecuados incluyen acetoftalato de celulosa, acetotrimelitato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetoftalato de polivinilo, carboximetiletilcelulosa, y ácido metacrílico/ésteres metílicos de ácido metacrílico copolimerizados tales como, por ejemplo, materiales comercializados con las marcas registradas EUDRAGIT L100, EUDRAGIT L100-55, EUDRAGIT L 30 D-55 o EUDRAGIT S100 o compuestos similares usados para obtener recubrimientos entéricos. Los niveles de recubrimiento sugeridos son del 5 al 30%, preferentemente del 10-20% (p/p).
 - El recubrimiento farmacéuticamente aceptable que no se disuelve en el tracto GI incluye acetato de celulosa, acetobutirato de celulosa, acetopropionato de celulosa, etilcelulosa, poli(acrilato de etilo), poli(metacrilato de metilo) y poli(cloruro de trimetilamonioetilmetacrilato). Los niveles de recubrimiento adecuados son aquellos que impiden la fuga prematura de la sustancia o sustancias disuasorias y dependen del recubrimiento usado. Los niveles de recubrimiento varían, por ejemplo, entre el 1 y el 60% (w/w).

55

En una realización, el núcleo que contiene la sustancia disuasoria se recubre con un recubrimiento soluble en medio

ácido, tal como Eudragit E100, al que se le aplica otro recubrimiento de un recubrimiento soluble en medio alcalino, tal como Eudragit FS 30. Por lo tanto, el material en el núcleo no será liberado en el tracto GI, dado que cuando la partícula alcanza el tracto GI inferior relativamente alcalino donde la capa externa se disolverá, el recubrimiento interno, que es soluble en medio ácido, no se disolverá.

Una capa de recubrimiento extra puede aplicarse además opcionalmente a la composición de la presente invención. OPADRY®, OPADRY II® (comercializado por Colorcon) y categorías coloreadas e incoloras correspondientes de Colorcon pueden usarse para proteger a los microgránulos de que sean pegajosos y para proporcionar color al producto. Adicionalmente, Kollicoat IR (comercializado por BASF) con o sin colorantes y opacificantes puede usarse como una capa de recubrimiento extra. Los niveles sugeridos de recubrimiento protector o de color son del 1 al 6%, preferentemente del 2-3% (w/w).

Los siguientes ejemplos ilustran algunos aspectos de la presente invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

Preparación de microesferas que contienen lauril sulfato sódico

Se granula lauril sulfato sódico (200 gramos) con talco (50 gramos) y celulosa microcristalina (750 gramos) usando alcohol isopropílico como fluido granulante en un granulador de alta cizalla. La masa húmeda se extruye usando un tamaño de malla de 1,2 mm y un ajuste de velocidad de la extrusora de aproximadamente 30 rpm a 50 rpm. El material extrudido se esferoniza en un esferonizador/Marumerizer a un ajuste de velocidad de aproximadamente 400 rpm a 1000 rpm. Los microgránulos esféricos generados se secan en un horno a 40°C.

20 Ejemplo 2

25

Preparación de microgránulos recubiertos por acetato de celulosa que contienen lauril sulfato sódico

Se disuelve acetato de celulosa (60 gramos) en una mezcla de acetona y acetato de etilo (relación de 1:1 y 1200 gramos en total) usando una pala agitadora. La solución de recubrimiento de acetato de celulosa se pulveriza sobre microesferas de lauril sulfato sódico (540 gramos) en un lecho fluido usando una columna Wurster. La tasa de pulverización es de aproximadamente 5 gramos/minuto a 15 gramos/minuto. La temperatura de entrada se ajusta de 40°C a 50°C y la temperatura del lecho se mantiene de 30°C a 35°C. El volumen de aire es de aproximadamente 5 a 8 metros por segundo para mantener una fluidización apropiada.

Ejemplo 3

Preparación de minicomprimidos que contienen dioctil sulfosuccinato sódico y Dowex 50X8-200

30 Se mezclan dioctil sulfosuccinato sódico (150 gramos), Dowex 50X8-200 (350 gramos), celulosa microcristalina (480 gramos) en un mezclador en forma de V durante 10 minutos. Se añaden estearato de magnesio (10 gramos) y dióxido de silicio (10 gramos) a la mezcla en polvo y se mezclan durante 5 minutos. La mezcla en polvo lubricada se comprime en minicomprimidos usando una prensa rotatoria con una herramienta redonda de 7/32". El peso del comprimido diana es de 90 mg; la dureza del comprimido diana es de 5 kp; la friabilidad es menor del 0,8%.

35 Ejemplo 4

Preparación de minicomprimidos recubiertos por acetato de celulosa que contienen dioctil sulfosuccinato sódico y Dowex 50X8-200

Se disuelve acetato de celulosa (60 gramos) en una mezcla de acetona y acetato de etilo (relación de 1:1 y 1200 gramos en total) usando una pala agitadora. La solución de recubrimiento de acetato de celulosa se pulveriza sobre minicomprimidos de dioctil sulfosuccinato sódico/Dowex 50X8-200 (540 gramos) en un bombo con ventilación lateral. La velocidad del bombo es de aproximadamente 10 rpm a 20 rpm. La tasa de pulverización es de aproximadamente 5 gramos/minuto a 15 gramos/minuto. La temperatura de entrada se ajusta de 40°C a 50°C y la temperatura del lecho se mantiene de 30°C a 35°C. El volumen de aire es de aproximadamente 30 cfm a 45 cfm (0,85 m³/minuto a 1,27 m³/minuto).

45 Las microesferas y minicomprimidos de los ejemplos 2 y 4 pueden recubrirse adicionalmente para tener exactamente el mismo aspecto que las microesferas o minicomprimidos activos. Posteriormente, las microesferas y los minicomprimidos pueden encapsularse con las unidades activas.

REIVINDICACIONES

1. Una forma farmacéutica que tiene potencial de abuso reducido que comprende: (a) una primera población de gránulos, microesferas o minicomprimidos que comprenden un psicofármaco seleccionado entre el grupo constituido por opioides; depresores del sistema nervioso central y estimulantes del sistema nervioso central, y (b) una segunda población de gránulos, microesferas o minicomprimidos sin fármaco que comprenden (i) un núcleo que comprende al menos una sustancia disuasoria y (ii) un recubrimiento que rodea al núcleo,

5

10

25

en la que la sustancia disuasoria comprende al menos un adsorbente o una sustancia que se une iónicamente a dicho fármaco en un entorno acuoso que se selecciona entre el grupo constituido por agentes tensioactivos aniónicos, polímeros de ácido acrílico, sulfonatos de estireno-divinilbenceno, alginato sódico, carboximetilcelulosa sódica y carragenano, en la que dicha sustancia disuasoria no interactúa con el fármaco cuando se administra apropiadamente

- 2. La forma farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho gránulo, microesfera o minicomprimido sin fármaco está recubierto con un recubrimiento protector o recubrimiento entérico farmacéuticamente aceptable.
- 3. La forma farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en la que dicho recubrimiento protector se selecciona entre el grupo constituido por hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, poli(metacrilato de butilo, metacrilato de (2-dimetilaminoetilo), metacrilato de metilo) y copolímero de polivinilpirrolidona/acetato de vinilo.
- 4. La forma farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en la que dicho recubrimiento entérico se selecciona entre el grupo constituido por acetoftalato de celulosa, acetotrimelitato de celulosa, fitalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetoftalato de polivinilo, carboximetiletilcelulosa, y ácido metacrílico/ésteres metílicos de ácido metacrílico copolimerizados.
 - 5. La forma farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho gránulo, microesfera o minicomprimido está recubierto con un recubrimiento seleccionado entre el grupo constituido por acetato de celulosa, acetobutirato de celulosa, acetopropionato de celulosa, etilcelulosa, poli(acrilato de etilo), poli(metacrilato de metilo) y poli(cloruro de trimetilamonioetilmetacrilato), en la que dicho recubrimiento no se disuelve en el tracto gastrointestinal.
 - 6. La forma farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho adsorbente se selecciona entre el grupo constituido por carbón activado, silicato de magnesio y aluminio, y alúmina.
- La forma farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que los agentes tensioactivos aniónicos se seleccionan entre lauril sulfato sódico y dioctil sulfosuccinato sódico.
 - 8. La forma farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en la que un recubrimiento soluble en medio ácido se aplica al minicomprimido, gránulo o microesfera, al que se le aplica otro recubrimiento de un recubrimiento soluble en medio alcalino.
- 35 9. La forma farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el psicofármaco contiene un grupo amino cargado positivamente.