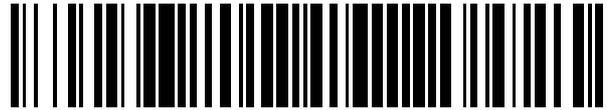


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 157**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2010 E 10840152 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.09.2015 EP 2515653**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas para disuadir de un mal uso, abuso y desvío**

30 Prioridad:

24.12.2009 US 290059 P

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

14.10.2015

73 Titular/es:

**ACURA PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
616 N. North Court
Palatine, IL 60067, US**

72 Inventor/es:

BRZECZKO, ALBERT WALTER

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 548 157 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

Composiciones farmacéuticas para disuadir de un mal uso, abuso y desvío

5 Campo de la invención

Los consumidores de drogas pueden intentar manipular una unidad de dosificación farmacéutica oral sólida que contiene uno o más fármacos susceptibles de abuso para aplastar, triturar, moler, masticar, disolver, calentar, extraer o alterar de otra forma o dañar intencionadamente la unidad de dosificación para así hacer que esté disponible una parte significativa o incluso toda la cantidad del fármaco(s) activo(s) en la unidad de dosificación para su mal uso, abuso y desvío. Existen numerosos métodos que un posible consumidor puede emplear para el abuso de una unidad de dosificación farmacéutica que incluye, pero no está limitado a (a) inyección intravenosa (IV) de unidades de dosificación disueltas, (b) inhalación por la nariz de unidades de dosificación trituradas, y (c) ingesta oral de cantidades en exceso de unidades de dosificación. Un método de abuso de unidades de dosificación farmacéuticas orales sólidas supone la extracción del fármaco(s) activo(s) susceptible(s) de abuso de la unidad de dosificación mezclando en primer lugar y disolviendo la unidad de dosificación con un disolvente adecuado (por ejemplo, agua, alcohol, etc.), y posteriormente la extracción del fármaco susceptible de abuso de la mezcla disuelta para su uso en una solución adecuada para inyección intravenosa para conseguir euforia o un "subidón" comparable en algunos casos al "subidón" experimentado cuando se inyectan drogas ilegales como la heroína.

Cada vez existe una mayor necesidad de impedir el mal uso, abuso o desvío en nuevas composiciones de unidades de dosificación farmacéuticas administradas por vía oral que incluyen, pero no están limitadas a unidades de dosificación de liberación inmediata, de liberación sostenida, de liberación prolongada, y de liberación retardada que contienen drogas susceptibles de abuso.

25 Sumario de la invención

De acuerdo con algunas realizaciones, una composición farmacéutica incluye un fármaco susceptible de abuso y agentes de formación de espuma. Los agentes de formación de espuma pueden incluir una mezcla efervescente; un tensioactivo; y una combinación de al menos un polímero de alta viscosidad y al menos un polímero de baja viscosidad. En algunas realizaciones, los agentes de formación de espuma incluyen un agente de estabilización de espuma que puede estar presente en una cantidad del 0,5 % en peso aproximadamente al 20 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; o del 1 % en peso aproximadamente al 15 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente.

En algunas realizaciones, la mezcla efervescente libera gases en presencia de un medio. En algunas realizaciones, la mezcla efervescente incluye un ácido orgánico y una sal. En algunas realizaciones, el ácido orgánico incluye ácido cítrico. En algunas realizaciones, la sal incluye bicarbonato alcalino. En ciertas realizaciones, la relación estequiométrica de ácido orgánico a sal es de 1:1. En algunas realizaciones, la mezcla efervescente está presente en una cantidad del 10 % en peso aproximadamente al 50 % en peso aproximadamente.

En ciertas realizaciones, el tensioactivo tiene un alto balance hidrófilo/lipófilo. El tensioactivo puede incluir lauril sulfato sódico, y en algunas realizaciones el tensioactivo está presente en una cantidad del 1 % en peso aproximadamente al 10 % en peso aproximadamente.

En algunas realizaciones, la relación de polímero de alta viscosidad a polímero de baja viscosidad es de 5:1 aproximadamente a 1:3 aproximadamente, o de 3:1 aproximadamente a 1:1 aproximadamente. En ciertas realizaciones, la combinación de polímeros está presente en una cantidad del 25 % en peso aproximadamente al 200 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente, o del 50 % en peso aproximadamente al 150 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente.

En algunas realizaciones, la composición se encuentra en unidades de dosificación que incluyen, pero no están limitadas a, comprimidos o cápsulas.

55 Descripción de la invención

La presente invención incluye una composición de disuasión del abuso de ingredientes para reducir el posible mal uso, abuso o desvío mediante una o más de (a) inyección intravenosa de unidades de dosificación disueltas, b) inhalación por la nariz de unidades de dosificación trituradas, y/o c) abuso oral al mascar unidades de dosificación enteras, o tragar cantidades en exceso de unidades de dosificación.

En una realización, la presente invención disuade del mal uso o abuso por vía intravenosa y/o nasal al suministrar una composición farmacéutica que incluye uno o más fármacos terapéuticamente activos susceptibles de abuso, con uno o más agentes de formación de espuma tal que tras el contacto con los disolventes o el tejido húmedo de la mucosa nasal, el agente genera una espuma incrementando así la dificultad de inyección intravenosa e inhalación por vía nasal.

Las composiciones y métodos de algunas realizaciones de la presente invención se refieren a unidades de dosificación, tales que los productos farmacéuticos administrados por vía oral, que contienen uno o más ingredientes farmacéuticamente activos susceptibles de abuso de manera que la unidad de dosificación resultante disuade del abuso. Una composición de la presente invención puede contener un complemento de ingredientes que cuando se someten a agua o soluciones acuosas, incluyendo soluciones hidroalcohólicas, y/o se ponen en contacto con los tejidos húmedos de la mucosa nasal generan una espuma que disuade de la extracción del fármaco de la unidad de dosificación o la capacidad para inyectar el fármaco susceptible de abuso por vías de administración intravenosa o nasal. Una composición de la invención puede contener una mezcla efervescente que puede liberar gases en presencia de agua u otro medio que facilite la liberación del gases, tensioactivo (o combinaciones de tensioactivos), y polímeros solubles en agua/que dependen del pH (o combinaciones de estos polímeros). Las composiciones de la presente invención pueden incluir unidades de dosificación orales sólidas de liberación inmediata, liberación modificada, liberación prolongada o liberación retardada, tales como comprimidos y cápsulas, unidades de dosificación de disolución rápida, comprimidos sublinguales, comprimidos bucales, supositorios, gránulos, preparaciones efervescentes, chicles blandos y/o comprimidos masticables.

A. Constituyentes de una unidad de dosificación de disuasión de abuso

Los constituyentes de la presente invención normalmente incluyen uno o más de 1) un fármaco adecuado para su uso en la presente invención; 2) un agente o agentes de formación de espuma; y 3) otros constituyentes.

1. Fármacos adecuados para su uso con la presente invención

En la presente invención se puede usar cualquier fármaco, o una sal del fármaco, derivado del fármaco, análogo del fármaco, homólogo del fármaco, sus isómeros o polimorfos terapéuticamente aceptables. En una realización, el fármaco se formula en una unidad de dosificación administrada por vía oral. En ciertas realizaciones, se usan fármacos susceptibles de abuso. Los fármacos susceptibles de abuso incluyen, pero no están limitados a, fármacos psicoactivos, analgésicos opioides, estimulantes, tranquilizantes, y otros fármacos que pueden provocar euforia y/o dependencia psicológica y/o física.

En algunas realizaciones, un fármaco para su uso en la presente invención que puede ser susceptible de abuso incluye, pero no está limitado a uno o más de los siguientes: alfentanilo, alfaprodina, anfetaminas, bencilmorfina, buprenorfina, butorfanol, carfentanilo, clonitaceno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dextropropoxifeno, dezocina, dihidrocodeína, dihidromorfina, difenoxilato, diprenorfina, etorfina, etilmorfina, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, ohmefentanilo, levometadriilo, levometadona, levorfanol, lofentanilo, meperidina, metadona, metilmorfina, morfina, nalbufina, nicomorfina, nicomorfina, normetadona, norpipanona, oxycodona, oximorfona, pentazocina, petidina, propoxifeno, remifentanilo, sufentanilo, tapentadol, tilidina, tramadol, y el jugo coagulado de las plantas pertenecientes a la especie *Papaver somniferum* (incluyendo el la subespecie *setigerum*), incluidas sus sales, derivados, análogos, homólogos, polimorfos, y mezclas de cualquiera de los anteriores.

En algunas realizaciones, el fármaco para su uso en la presente invención puede incluir norpseudoefedrina, anfetamina, metanfetamina, efedrina, pseudoefedrina, HCl de pseudoefedrina, sulfato de pseudoefedrina, fenilpropanolamina, y metilfenidato o sus combinaciones.

En algunas realizaciones, un fármaco para su uso con la presente invención que puede ser susceptible de abuso incluye uno o más de los siguientes: alobarbital, alilprodina, alprazolam, anfetamina, anfetaminilo, amobarbital, anileridina, barbital, becitrāmida, bromazepam, diazepina, brotizolam, butobarbital, camazepam, catina/D-norpseudoefedrina, clordiazepóxido, clobazam, clonazepam, clorzepato, clotiazepam, cloxazolam, ciclobarbital, ciclorfán, ciprenorfina, delorazepam, diampromida, diazepam, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefetamol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, dronabinol, eptazocina, estazolam, loflazepato de etilo, etonitrazeno, fencanfamina, fenetilina, fenproporex, fludiazepam, flunitrazepam, flurazepam, halazepam, haloxazolam, hidroxipetidina, isometadona, hidroximetilmorfinán, ketazolam, cetobemidona, loprazolam, lormetazepam, mazindol, medazepam, meprobamato, meptazinol, metazocina, metacualona, metilfenobarbital, metiprilona, metopón, midazolam, modafinilo, mirofina, narceína, nimetazepam, nordazepam, norlevorfenol, oxazepam, oxazolam, plantas y partes de plantas de las plantas pertenecientes a la especie *Papaver somniferum*, papavereturn, pemolina, pentobarbital, fenadoxona, fenomorfanio, fenazocina, fenoperidina, piminodina, folcodeína, fenmetrazina, fentermina, pinazepam, piritramida, prazepam, profadol, proheptacina, promedol, properidina, secbutabarbital, secobarbital, temazepam, tetrazepam, triazolam, vinilbital, cada uno opcionalmente en la forma de los correspondientes compuestos esteroisoméricos y sus derivados correspondientes, incluyendo ésteres, éteres, sales y solvatos.

En algunas realizaciones, un fármaco puede estar presente en una composición terapéutica en una cantidad del 1 % en peso aproximadamente al 20 % en peso aproximadamente; del 1 % en peso aproximadamente al 18 % en peso aproximadamente; del 1 % en peso aproximadamente al 16 % en peso aproximadamente; del 1 % en peso aproximadamente al 14 % en peso aproximadamente; del 1 % en peso aproximadamente al 12 % en peso aproximadamente; del 2 % en peso aproximadamente al 10 % en peso aproximadamente; del 2 % en peso aproximadamente al 8 % en peso aproximadamente; del 3 % en peso aproximadamente al 8 % en peso

aproximadamente; del 4 % en peso aproximadamente al 7 % en peso aproximadamente; del 5 % en peso aproximadamente al 7 % en peso aproximadamente; o del 6 % en peso aproximadamente al 7 % en peso aproximadamente. En algunas realizaciones, un fármaco puede estar presente en una composición terapéutica en una cantidad del 1 % en peso aproximadamente; del 1,5 % en peso aproximadamente; del 2 % en peso aproximadamente; del 2,5 % en peso aproximadamente; del 3 % en peso aproximadamente; del 3,5 % en peso aproximadamente; del 4 % en peso aproximadamente; del 4,5 % en peso aproximadamente; del 5 % en peso aproximadamente; del 5,5 % en peso aproximadamente; del 6 % en peso aproximadamente; del 6,5 % en peso aproximadamente; del 7 % en peso aproximadamente; del 7,5 % en peso aproximadamente; del 8 % en peso aproximadamente; del 8,5 % en peso aproximadamente; del 9 % en peso aproximadamente; del 9,5 % en peso aproximadamente; del 10 % en peso aproximadamente; del 10,5 % en peso aproximadamente; del 11 % en peso aproximadamente; del 11,5 % en peso aproximadamente; del 12 % en peso aproximadamente; del 12,5 % en peso aproximadamente; del 13 % en peso aproximadamente; del 13,5 % en peso aproximadamente; del 14 % en peso aproximadamente; del 14,5 % en peso aproximadamente; del 15 % en peso aproximadamente; del 15,5 % en peso aproximadamente; del 16 % en peso aproximadamente; del 16,5 % en peso aproximadamente; del 17 % en peso aproximadamente; del 17,5 % en peso aproximadamente; del 18 % en peso aproximadamente; del 18,5 % en peso aproximadamente; del 19 % en peso aproximadamente; del 19,5 % en peso aproximadamente; o del 20 % en peso aproximadamente. En algunas realizaciones, un fármaco puede estar presente en una composición terapéutica en una cantidad del 6,12 % en peso aproximadamente.

En algunas realizaciones, un fármaco está presente en una composición terapéutica en una cantidad de 1 mg aproximadamente, 2 mg aproximadamente, 3 mg aproximadamente, 4 mg aproximadamente, 5 mg aproximadamente, 6 mg aproximadamente, 7 mg aproximadamente, 8 mg aproximadamente, 9 mg aproximadamente, 10 mg aproximadamente, 11 mg aproximadamente, 12, mg aproximadamente, 13 mg aproximadamente, 14 mg aproximadamente, 15 mg aproximadamente, 16 mg aproximadamente, 17 mg aproximadamente, 18 mg aproximadamente, 19 mg aproximadamente, 20 mg aproximadamente, 21 mg aproximadamente, 22 mg aproximadamente, 23 mg aproximadamente, 24 mg aproximadamente, 25 mg aproximadamente, 26 mg aproximadamente, 27 mg aproximadamente, 28 mg aproximadamente, 29 mg aproximadamente, 30 mg aproximadamente, 31 mg aproximadamente, 32 mg aproximadamente, 33 mg aproximadamente, 34 mg aproximadamente, 35 mg aproximadamente, 36 mg aproximadamente, 37 mg aproximadamente, 38 mg aproximadamente, 39 mg aproximadamente, 40 mg aproximadamente, 41 mg aproximadamente, 42 mg aproximadamente, 43 mg aproximadamente, 44 mg aproximadamente, 45 mg aproximadamente, 46 mg aproximadamente, 47 mg aproximadamente, 48 mg aproximadamente, 49 mg aproximadamente, 50 mg aproximadamente, 55 mg aproximadamente, 60 mg aproximadamente, 65 mg aproximadamente, 70 mg aproximadamente, 75 mg aproximadamente, 80 mg aproximadamente, 85 mg aproximadamente, 90 mg aproximadamente, 95 mg aproximadamente, 100 mg aproximadamente, 125 mg aproximadamente, 150 mg aproximadamente, 175 mg aproximadamente, o 200 mg aproximadamente.

En algunas realizaciones, una composición farmacéutica de la presente invención incluye uno o más analgésicos opioides tales como hidrocodona, morfina, hidromorfona, codeína y oxycodona y/o sus sales, como ingrediente terapéuticamente activo. Normalmente, cuando se procesa en una unidad de dosificación adecuada, el fármaco puede estar presente en dichas unidades de dosificación en una cantidad prescrita habitualmente, normalmente del 0,5 aproximadamente al 25 % basado en el peso seco aproximadamente, basado en el peso total de la unidad de dosificación.

Con respecto a las unidades de dosificación de analgésicos opioides, dicha cantidad normalmente puede ser de 0,1, 5, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175 o 200 mg aproximadamente. En algunas realizaciones, el fármaco susceptible de abuso puede estar presente en una cantidad de 5 mg aproximadamente a 500 mg aproximadamente o de 5 mg aproximadamente a 200 mg aproximadamente. En algunas realizaciones, una unidad de dosificación contiene una cantidad adecuada de fármaco para proporcionar un efecto terapéutico.

En algunas realizaciones, la presente invención incluye uno o más constituyentes que pueden o no tener actividad farmacológica y que normalmente no son susceptibles de abuso, además de un fármaco que es susceptible de abuso, descrito anteriormente. En ciertas realizaciones, el uno o más constituyentes que normalmente no son susceptibles de abuso pueden tener un efecto de disuasión del abuso (como se describe con más detalle a continuación) cuando se administra en combinación con un fármaco que es susceptible de abuso. En una realización de una unidad de dosificación de la presente invención que incluye un fármaco que es susceptible de abuso, el uno o más fármacos adicionales que pueden inducir un efecto de disuasión del abuso se pueden incluir en la unidad de dosificación en una cantidad sub-terapéutica o sub-clínica.

Como se usa en el presente documento, "sub-terapéutica" o "sub-clínica" se refieren a una cantidad de una sustancia del fármaco de referencia que si se consume o se administra de otra forma, es insuficiente para inducir un efecto de disuasión del abuso en un paciente típico o es insuficiente para alcanzar o superar la dosis umbral necesaria para inducir un efecto de disuasión del abuso.

Por consiguiente, cuando en una realización se administra una unidad de dosificación de la presente invención de acuerdo con la dosis y/o forma prescrita por el proveedor sanitario, el uno o más fármacos adicionales que pueden

inducir un efecto de disuasión del abuso no se administrarán en una cantidad suficiente para inducir un efecto de disuasión del abuso. No obstante, cuando se administra una cierta realización de la presente invención en una dosis y/o forma que sea diferente de la dosis prescrita por el proveedor sanitario (es decir, se consumen dosis orales en exceso en forma de dosis individual) el contenido de una unidad de dosificación o unidades de dosificación múltiples
 5 que pueden provocar un efecto de disuasión del abuso de acuerdo con la presente invención será suficiente para inducir un efecto de disuasión del abuso. Ejemplos adecuados de fármacos que se pueden administrar en cantidades sub-terapéuticas en la presente invención incluyen niacina, sulfato de atropina, metilbromuro de homatropina, citrato de sildenafil, nifedipina, sulfato de zinc, dioctilsulfosuccinato de sodio y capsaicina, como se describe en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 2007/0231268, que se incorpora en su totalidad en el
 10 presente documento por referencia

2. Agentes de formación de espuma

En ciertas realizaciones, la invención incluye un complemento de ingredientes que genera una espuma cuando se somete a (a) agua; y/o (b) soluciones acuosas que incluyen soluciones hidroalcohólicas; y/o (c) soluciones isotónicas. Dicha generación de espuma puede disuadir de la extracción y/o reducir la capacidad del posible consumidor para inyectar dicha solución mediante administración por vía intravenosa. Dicha generación de espuma también puede disuadir del abuso por vía nasal cuando los ingredientes entran en contacto con el tejido húmedo de la mucosa nasal humana.

En ciertas realizaciones, el complemento de los ingredientes que generan espuma incluye uno o más de a) una mezcla efervescente; b) uno o más tensioactivos; y c) polímeros. En algunas realizaciones, el complemento de ingredientes que genera espuma también incluye agentes de estabilización de espuma.

a. Mezcla efervescente

Se puede utilizar cualquier mezcla efervescente adecuada que libere gases en presencia de agua u otro medio. En algunas realizaciones, una mezcla efervescente incluye la combinación de un ácido orgánico y una sal tal como un carbonato o bicarbonato. Dicha mezcla puede liberar dióxido de carbono cuando se mezcla con un medio. En
 30 algunas realizaciones, una mezcla efervescente incluye la combinación de un ácido orgánico, tal como ácido cítrico, y bicarbonato alcalino, en la que, cuando la combinación se mezcla con agua, se libera rápidamente dióxido de carbono. En algunas realizaciones, una mezcla que produce una liberación rápida de gases mejora las propiedades de disuasión del abuso de una composición de la presente invención.

En algunas realizaciones, una mezcla efervescente incluye una combinación de uno o más ácidos orgánicos y bicarbonatos/carbonatos para producir una liberación sostenida de gases. Por ejemplo, una composición tal como ácido tartárico y carbonato de calcio puede liberar CO₂ más lentamente que una combinación de ácido cítrico y bicarbonato alcalino debido a la menor solubilidad en agua. En algunas realizaciones, una mezcla que produce una liberación sostenida de gases mejora las propiedades de disuasión del abuso de una composición de la presente
 40 invención.

En algunas realizaciones, una mezcla efervescente incluye una combinación de un ácido orgánico y una sal de bicarbonato/carbonato con una relación de ácido/sal que es estequiométricamente de 1:1 aproximadamente para los reactivos. En algunas realizaciones, una mezcla efervescente incluye una combinación de un ácido orgánico y una sal de carbonato/bicarbonato con una relación de ácido/sal de 1,5:1 aproximadamente; 1,4:1 aproximadamente; 1,3:1 aproximadamente; 1,2:1 aproximadamente; 1,1:1 aproximadamente; 1:1 aproximadamente; 1:1,1 aproximadamente; 1:1,2: aproximadamente; 1:1,3 aproximadamente; 1:1,4 aproximadamente; o 1:1,5 aproximadamente. En algunas realizaciones, una mezcla efervescente incluye una combinación de un ácido orgánico y una sal de carbonato/bicarbonato con una relación de ácido/sal en el intervalo de 1,5:1 aproximadamente a 1:1,5 aproximadamente. En una realización, una mezcla efervescente incluye 1 parte de ácido cítrico a 1,3 partes de bicarbonato sódico.

Una composición de algunas realizaciones de la presente invención incluye una mezcla efervescente en una cantidad del 5 % en peso aproximadamente al 75 % en peso aproximadamente; del 5 % en peso aproximadamente al 70 % en peso aproximadamente; del 5 % en peso aproximadamente al 65 % en peso aproximadamente; del 10 % en peso aproximadamente al 60 % en peso aproximadamente; del 15 % en peso aproximadamente al 55 % en peso aproximadamente; del 10 % en peso aproximadamente al 50 % en peso aproximadamente; del 15 % en peso aproximadamente al 45 % en peso aproximadamente; del 20 % en peso aproximadamente al 40 % en peso aproximadamente; del 25 % en peso aproximadamente al 35 % en peso aproximadamente; o del 20 % en peso aproximadamente al 30 % en peso aproximadamente. Una composición de algunas realizaciones de la presente invención incluye una mezcla efervescente en una cantidad del 5 % en peso aproximadamente; del 10 % en peso aproximadamente; del 15 % en peso aproximadamente; del 20 % en peso aproximadamente; del 25 % en peso aproximadamente; del 30 % en peso aproximadamente; del 35 % en peso aproximadamente; del 40 % en peso aproximadamente; del 45 % en peso aproximadamente; del 50 % en peso aproximadamente; del 55 % en peso aproximadamente; del 60 % en peso aproximadamente; del 65 % en peso aproximadamente; del 70 % en peso aproximadamente; o del 75 % en peso aproximadamente.

b. Tensioactivos

En algunas realizaciones de la presente invención, una composición incluye uno o más tensioactivos. Los tensioactivos para su uso en composiciones de la presente invención se pueden seleccionar entre un amplio espectro de tensioactivos usados en la industria farmacéutica. En algunas realizaciones, los tensioactivos adecuados tienen una clasificación de balance hidrófilo/lipófilo (HLB) elevada. Se puede entender que un valor elevado de la HLB significa un valor de HLB igual o superior a 10. El lauril sulfato sódico es un ejemplo de un tensioactivo adecuado de HLB elevado. Otros tensioactivos adecuados pueden incluir, pero no están limitados a, ésteres de polioxietilensorbitán ácido graso tal como, pero no limitado a, Polysorbate 20 y Polysorbate 80, derivados de polioxietileno del aceite de ricino tales como, pero no limitado a aceite de ricino Polyoxyl 40 y aceite de ricino hidrogenado Polyoxyl 60, alquiléteres de polioxietileno tales como, pero no limitado a, poliéter Cremaphor A 20 y Ethylan 2560, estearatos de polioxietileno tales como, pero no limitado a estearato Polyoxyl 100 y diestearato Polyoxyl 150, polioxiglicéridos tales como pero no limitado a polioxiglicéridos de lauroilo y polioxiglicéridos de estearoilo, poloxámeros tales como pero no limitado a, Poloxamer 188, ésteres de sacarosa de ácidos grasos tales como, pero no limitado a, estearato de sacarosa y palmitato de sacarosa, fosfolípidos y docusato sódico. En algunas realizaciones, un tensioactivo adecuado reduce la tensión superficial del agua de forma que se estabilizan las burbujas que brotan de una mezcla efervescente cuando se somete a un medio y se forma una espuma.

Una composición de algunas realizaciones de la presente invención incluye uno o más tensioactivos en una cantidad del 0,1 % en peso aproximadamente; del 0,2 % en peso aproximadamente; del 0,3 % en peso aproximadamente; del 0,4 % en peso aproximadamente; del 0,5 % en peso aproximadamente; del 0,6 % en peso aproximadamente; del 0,7 % en peso aproximadamente; del 0,8 % en peso aproximadamente; del 0,9 % en peso aproximadamente; del 1 % en peso aproximadamente; del 2 % en peso aproximadamente; del 3 % en peso aproximadamente; del 4 % en peso aproximadamente; del 5 % en peso aproximadamente; del 6 % en peso aproximadamente; del 7 % en peso aproximadamente; del 8 % en peso aproximadamente; del 9 % en peso aproximadamente; del 10 % en peso aproximadamente; del 11 % en peso aproximadamente; del 12 % en peso aproximadamente; del 13 % en peso aproximadamente; del 14 % en peso aproximadamente; del 15 % en peso aproximadamente; del 16 % en peso aproximadamente; del 17 % en peso aproximadamente; del 18 % en peso aproximadamente; del 19 % en peso aproximadamente; o del 20 % en peso aproximadamente. En algunas realizaciones, una composición de la presente invención incluye uno o más tensioactivos en una cantidad del 0,1 % en peso aproximadamente al 20 % en peso aproximadamente; del 0,2 % en peso aproximadamente al 19 % en peso aproximadamente; del 0,3 % en peso aproximadamente al 18 % en peso aproximadamente; del 0,4 % en peso aproximadamente al 17 % en peso aproximadamente; del 0,5 % en peso aproximadamente al 16 % en peso aproximadamente; del 0,6 % en peso aproximadamente al 15 % en peso aproximadamente; del 0,7 % en peso aproximadamente al 14 % en peso aproximadamente; del 0,8 % en peso aproximadamente al 13 % en peso aproximadamente; del 0,9 % en peso aproximadamente al 12 % en peso aproximadamente; del 1 % en peso aproximadamente al 11 % en peso aproximadamente; del 0,1 % en peso aproximadamente al 10 % en peso aproximadamente; del 0,2 % en peso aproximadamente al 9 % en peso aproximadamente; del 0,3 % en peso aproximadamente al 8 % en peso aproximadamente; del 0,4 % en peso aproximadamente al 7 % en peso aproximadamente; o del 0,5 % en peso aproximadamente al 6 % en peso aproximadamente.

c. Polímeros

Las composiciones de ciertas realizaciones de la presente invención incluyen polímeros solubles. Los polímeros solubles adecuados pueden incluir polímeros solubles en agua y polímeros solubles que dependen del pH. Ejemplos de polímeros adecuados solubles en agua incluyen, pero no están limitados a, copovidona, metilcelulosa, carbómero, carboximetilcelulosa sódica, ceratonia, gelatina, goma de guar, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, óxido de polietilmetilcelulosa, povidona, hialuronato sódico, y goma de xantano. Ejemplos de polímeros solubles adecuados que dependen del pH incluyen pero no están limitados a alginato de sodio, succinato de acetato de hipromelosa, ftalato de hipromelosa, ftalato de acetato de celulosa, quitosano, polimetacrilatos tales como, pero no limitados a, poli(metacrilato de butilo, metacrilato de (2-dimetilaminoetilo), metacrilato de metilo) y poli(ácido metacrílico, acrilato de etilo), y poli(metil vinil éter/ácido maleico).

La inclusión de polímeros adecuados en composiciones de la presente invención puede potenciar ciertas características deseables, incluyendo la prolongación de la espuma estabilizada. Por ejemplo, en algunas realizaciones, las películas poliméricas en la formación de burbujas añaden estructura a las espumas generadas *in situ*.

En algunas realizaciones, una composición de disuasión del abuso de la presente invención puede incluir un polímero de baja viscosidad, un polímero de alta viscosidad, y sus combinaciones. Los grados actuales se comercializan por viscosidad, que es una medida directa del peso molecular. Los intervalos de viscosidad para los polímeros de baja viscosidad pueden oscilar entre 3 aproximadamente y 300 mPas aproximadamente para una solución al 2 % en agua y entre 3000 aproximadamente y 100.000 mPas aproximadamente para una solución al 2 % en agua para polímeros de alta viscosidad.

En algunas realizaciones, una combinación de un polímero de baja viscosidad y un polímero de alta viscosidad proporciona una formación de espuma ventajosa y efectos estabilizantes. En algunas realizaciones, el polímero de menor viscosidad puede ser importante en las fases iniciales de la formación de la espuma. Sin querer estar limitados por la teoría, los polímeros de baja viscosidad pueden presentar una hidratación y gelificación rápidas tras el contacto con un medio adecuado, y por tanto los gases atrapados en la espuma tales como CO₂ u otro gas se emiten instantáneamente tras el contacto con el medio.

De nuevo, sin querer estar limitados por la teoría, a medida que se produce el proceso de espumación temprano, un polímero de mayor viscosidad se puede hidratar y gelificar más lentamente y a continuación puede empezar a contribuir con el proceso de espumación *in situ*.

En algunas realizaciones, una combinación de un polímero de baja viscosidad y un polímero de alta viscosidad produce una espuma con un mayor volumen de espuma y una estabilidad de espuma prolongada *in situ* en comparación con un polímero de baja viscosidad o un polímero de alta viscosidad usados individualmente. Sin querer estar limitados por la teoría, cuando se usa solo, el polímero de menor viscosidad puede producir una rápida generación de espuma *in situ* con un volumen significativo; no obstante, durante un corto periodo de tiempo (es decir, en 0,5-1 hora) la espuma tiene tendencia a colapsar. Sin querer estar limitados por la teoría, un polímero de alta viscosidad, cuando se usa solo en la generación de espuma, puede generar espumas estables al añadir estructura a las burbujas de la espuma, pero el volumen de la espuma se puede reducir.

En algunas realizaciones, una composición incluye una relación de un polímero de una primera viscosidad a un polímero de una segunda viscosidad en el intervalo de 5:1 aproximadamente a 1:3 aproximadamente; de 4:1 aproximadamente a 1:2 aproximadamente; de 3:1 aproximadamente a 1:1 aproximadamente; o de 2:1 aproximadamente a 1:1 aproximadamente. En algunas realizaciones, una composición incluye una relación de un polímero de una primera viscosidad a un polímero de una segunda viscosidad de 5:1 aproximadamente; de 4:1 aproximadamente; de 3:1 aproximadamente; de 2:1 aproximadamente; de 1:1 aproximadamente; de 1:2 aproximadamente; de 1:3 aproximadamente; de 1:2 aproximadamente; de 1:3 aproximadamente; de 1:4 aproximadamente; o de 1:5 aproximadamente. En algunas realizaciones, el polímero de una primera viscosidad tiene una viscosidad que es superior al polímero de la segunda viscosidad. En ciertas realizaciones, el polímero de una primera viscosidad tiene una viscosidad que es inferior al polímero de la segunda viscosidad. En algunas realizaciones, el polímero de una primera viscosidad es un polímero de alta viscosidad, y el polímero de una segunda viscosidad es un polímero de baja viscosidad. En algunas realizaciones, el polímero de una primera viscosidad es un polímero de baja viscosidad, y el polímero de una segunda viscosidad es un polímero de alta viscosidad.

En algunas realizaciones, una composición puede incluir una combinación de un polímero de baja y de alta viscosidad de la misma clase de polímeros, tales como, pero no limitado a, hipromelosa, povidona, u óxido de polietileno. En algunas realizaciones, una combinación de dos polímeros diferentes, uno de baja viscosidad y el otro de alta viscosidad, incluye óxido de polietileno, NF e hipromelosa NF. Otras combinaciones de polímeros incluyen, pero no están limitados a povidona NF y hipromelosa NF, óxido de polietileno, NF y povidona USP, hipromelosa e hidroxipropil celulosa NF, hidroxipropilcelulosa NF y óxido de polietileno NF, hidroxipropilcelulosa NF y povidona USP, metilcelulosa USP y povidona USP, y óxido de polietileno NF y metilcelulosa USP.

En algunas realizaciones, una composición de la presente invención incluye uno o más polímeros en una cantidad del 25 % en peso aproximadamente al 200 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 30 % en peso aproximadamente al 170 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 35 % en peso aproximadamente al 165 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 40 % en peso aproximadamente al 160 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 45 % en peso aproximadamente al 155 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 50 % en peso aproximadamente al 150 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 55 % en peso aproximadamente al 145 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 60 % en peso aproximadamente al 140 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 65 % en peso aproximadamente al 135 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 70 % en peso aproximadamente al 130 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 75 % en peso aproximadamente al 125 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 80 % en peso aproximadamente al 120 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 85 % en peso aproximadamente al 115 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 90 % en peso aproximadamente al 110 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; o del 95 % en peso aproximadamente al 105 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente. En algunas realizaciones, una composición de la presente invención incluye uno o más polímeros en una cantidad del 25 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 30 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 35 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 40 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 45 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 50 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 55 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 60 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 65 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 70 % en

peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 75 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 80 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 85 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 90 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 95 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 100 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 105 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 110 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 115 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 120 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 125 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 130 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 135 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 140 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 145 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 150 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 155 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 160 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 165 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 170 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 175 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 180 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 185 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 190 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 195 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; o del 200 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente.

20 d. Agentes de estabilización de espuma

Las composiciones de ciertas realizaciones de la presente invención pueden incluir agentes de estabilización de espuma, que pueden prevenir o retrasar la coalescencia de las burbujas de gas. Como consecuencia, los agentes de estabilización de espuma pueden incrementar la duración o el tiempo durante el cual la espuma resultante tendrá las características de disuasión del abuso. En algunas realizaciones de esta invención, los agentes de estabilización de espuma actúan para prolongar la espuma resultante en presencia de adiciones volumétricas de agua u otros disolventes y para resistir el colapso de la formación inicial de espuma, manteniendo así la disuasión a la inyección durante un periodo prolongado. Los agentes de estabilización de espuma adecuados pueden incluir, pero no están limitados a tensioactivos de agar, beta-glucano, carragenano, gelatina, hidrofobina de clase II (HFBII), lecitina, y sacarosa. Una realización preferida de la invención puede incluir hidrofobina de clase II (HFBII).

En algunas realizaciones, una composición de la presente invención incluye uno o más agentes de estabilización de espuma en una cantidad del 0,1 % en peso aproximadamente al 30 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 0,1 % en peso aproximadamente al 28 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 0,1 % en peso aproximadamente al 26 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 0,1 % en peso aproximadamente al 24 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 0,1 % en peso aproximadamente al 22 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 0,5 % en peso aproximadamente al 20 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 1 % en peso aproximadamente al 18 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 1 % en peso aproximadamente al 16 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 1 % en peso aproximadamente al 15 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 2 % en peso aproximadamente al 14 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 0,1 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 0,2 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; 0,3 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 0,4 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 0,5 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 0,6 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 0,7 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 0,8 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 0,9 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 1 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 2 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 4 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 6 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 8 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 10 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 12 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 14 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 16 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 18 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 20 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 22 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 24 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 26 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; del 28 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente; o del 30 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente.

60 e. Medio

En algunas realizaciones, una composición de la presente invención incluye una mezcla efervescente que libera gases en presencia de medio que facilite la liberación de gases, por ejemplo, agua. El medio puede incluir, pero no está limitado a, soluciones acuosas tales como soluciones hidroalcohólicas, en las que el etanol puede ser el agente alcohólico primario y combinaciones hidroalcohólicas de 1 parte a 95 partes de alcohol en agua, soluciones

tamponadas con modificadores del pH tales como, pero no limitado a, citratos, acetatos, fosfatos, amoniatos, boratos, y glicina, soluciones isotónicas tales como, pero no limitado a, cloruro sódico y dextrosa, y fluidos humanos y animales tales como, pero no limitado a, sangre, suero, plasma y fluidos de la mucosa nasal.

5 3. Constituyentes adicionales

La presente invención opcionalmente también puede incluir otros ingredientes para mejorar la fabricación de unidades de dosificación a partir de una composición farmacéutica de la presente invención y/o alterar el perfil de liberación de una unidad de dosificación que incluye una composición farmacéutica de la presente invención, incluyendo pero no limitado a cargas, desagregantes, deslizantes, y lubricantes.

a. Cargas

15 Algunas realizaciones de la presente invención incluyen una o más cargas/diluyentes farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, una composición terapéutica incluye cualquier aglutinante o carga adecuado. En algunas realizaciones, una composición terapéutica incluye celulosa microcristalina. En algunas realizaciones, la celulosa microcristalina adecuada puede tener un tamaño de partícula promedio que oscila entre 20 aproximadamente y 200 μm aproximadamente, y en algunas realizaciones de 100 μm aproximadamente. En algunas realizaciones, la densidad oscila entre 1,512 aproximadamente y 1,668 g/cm^3 aproximadamente. Otros ingredientes pueden incluir azúcares y/o polioles.

25 En algunas realizaciones, una composición terapéutica incluye celulosa microcristalina en una cantidad del 20 % en peso aproximadamente al 35 % en peso aproximadamente; del 22 % en peso aproximadamente al 32 % en peso aproximadamente; del 24 % en peso aproximadamente al 30 % en peso aproximadamente; o del 26 % en peso aproximadamente al 28 % en peso aproximadamente. En algunas realizaciones, una composición terapéutica incluye celulosa microcristalina en una cantidad del 20 % en peso aproximadamente; del 21 % en peso aproximadamente; del 22 % en peso aproximadamente; del 23 % en peso aproximadamente; del 24 % en peso aproximadamente; del 25 % en peso aproximadamente; del 26 % en peso aproximadamente; del 27 % en peso aproximadamente; del 28 % en peso aproximadamente; del 29 % en peso aproximadamente; del 30 % en peso aproximadamente; del 31 % en peso aproximadamente; del 32 % en peso aproximadamente; del 33 % en peso aproximadamente; del 34 % en peso aproximadamente; o del 35 % en peso aproximadamente.

35 En ciertas realizaciones, una composición terapéutica incluye celulosa microcristalina en una cantidad de 100 mg aproximadamente a 160 mg aproximadamente; de 105 mg aproximadamente a 155 mg aproximadamente; de 110 mg aproximadamente a 150 mg aproximadamente; de 115 mg aproximadamente a 145 mg aproximadamente; de 120 mg aproximadamente a 140 mg aproximadamente; de 125 mg aproximadamente a 135 mg aproximadamente; o de 120 mg aproximadamente a 135 mg. En ciertas realizaciones, una composición terapéutica incluye celulosa microcristalina en una cantidad de 100 mg aproximadamente; de 105 mg aproximadamente; de 110 mg aproximadamente; de 115 mg aproximadamente; de 120 mg aproximadamente; de 125 mg aproximadamente; de 130 mg aproximadamente; de 135 mg aproximadamente; de 140 mg aproximadamente; de 145 mg aproximadamente; de 150 mg aproximadamente; o de 155 mg aproximadamente.

45 En algunas realizaciones de la invención, las cargas que pueden estar presentes del 10 al 65 % en peso aproximadamente basado en el peso seco, también funcionan como aglutinantes puesto que no solo confieren propiedades cohesivas al material dentro la formulación, sino que también pueden incrementar el peso aparente de una formulación directamente compresible para conseguir un peso de formulación aceptable. En algunas realizaciones, las cargas adicionales no tienen por qué proporcionar el mismo nivel de propiedades cohesivas que los aglutinantes seleccionados, pero pueden contribuir a la homogeneidad de la formulación y resistir la segregación de la formulación una vez mezclada. Además, las cargas preferidas no tienen efectos perjudiciales sobre la fluidez de la composición o el perfil de disolución de los comprimidos formados.

b. Desagregantes

55 En algunas realizaciones, la presente invención puede incluir uno o más desagregantes farmacéuticamente aceptables. Dichos desagregantes son conocidos por el experto en la materia. En algunas realizaciones, una composición terapéutica incluye crospovidona (tal como Polyplasdone® XL) que tiene un tamaño de partícula de 400 μm aproximadamente y una densidad de 1,22 g/ml aproximadamente. En algunas realizaciones, los desagregantes pueden incluir, pero no están limitados a, glicolato sódico de almidón (Explotab®) que tiene un tamaño de partícula de 104 μm aproximadamente y una densidad de 0,756 g/ml aproximadamente, almidón (por ejemplo, Starch 21) que tiene un tamaño de partícula de 2 aproximadamente a 32 μm aproximadamente y una densidad de 0,462 g/ml aproximadamente, y croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol) que tiene un tamaño de partícula de 37 aproximadamente a 73,7 μm aproximadamente y una densidad de 0,529 g/ml aproximadamente. El desagregante seleccionado debe contribuir a la compresibilidad, fluidez y homogeneidad de la formulación. Además, el desagregante puede minimizar la segregación y proporcionar un perfil de liberación inmediata a la formulación. En la técnica se entiende que un producto farmacológico de liberación inmediata permite que los fármacos se disuelvan sin intención de retardar o prolongar la disolución o absorción del fármaco después de su administración, en contraposición con los productos

que se formulan para hacer que el fármaco esté disponible durante un periodo prolongado después de su administración. En algunas realizaciones, el desagregante(s) está(n) presente(s) en una cantidad del 2 % en peso aproximadamente al 25 % en peso aproximadamente.

- 5 En algunas realizaciones, una composición terapéutica incluye crospovidona en una cantidad del 15 % en peso aproximadamente al 25 % en peso aproximadamente; del 18 % en peso aproximadamente al 22 % en peso aproximadamente; o del 19 % en peso aproximadamente al 21 % en peso aproximadamente. En algunas realizaciones, una composición terapéutica incluye crospovidona en una cantidad del 15 % en peso aproximadamente; del 16 % en peso aproximadamente; del 17 % en peso aproximadamente; del 18 % en peso aproximadamente; del 19 % en peso aproximadamente; del 20 % en peso aproximadamente; del 21 % en peso aproximadamente; del 22 % en peso aproximadamente; del 23 % en peso aproximadamente; del 24 % en peso aproximadamente; o del 25 % en peso aproximadamente.

- 15 En algunas realizaciones, una composición terapéutica incluye crospovidona en una cantidad de 75 mg aproximadamente a 125 mg aproximadamente; de 80 mg aproximadamente a 120 mg aproximadamente; de 85 mg aproximadamente a 115 mg aproximadamente; de 90 mg aproximadamente a 110 mg aproximadamente; o de 95 mg aproximadamente a 105 mg aproximadamente. En algunas realizaciones, una composición terapéutica incluye crospovidona en una cantidad de 75 mg aproximadamente; de 80 mg aproximadamente; de 85 mg aproximadamente; de 90 mg aproximadamente; de 95 mg aproximadamente; de 100 mg aproximadamente; de 105 mg aproximadamente; de 110 mg aproximadamente; de 115 mg aproximadamente; de 120 mg aproximadamente; o de 125 mg aproximadamente.

c. Deslizantes

- 25 En una realización, la presente invención puede incluir uno o más deslizantes farmacéuticamente aceptables, incluyendo pero no limitado a dióxido de silicio coloidal. En una realización, se puede usar dióxido de silicio coloidal (Cab-O-Sil®) que tiene una densidad de 0,029 aproximadamente a 0,040 g/ml aproximadamente para mejorar las características de fluidez de la formulación. Dichos deslizantes se pueden suministrar en una cantidad del 0,1 % en peso aproximadamente al 1 % en peso aproximadamente; del 0,2 % en peso aproximadamente al 0,8 % en peso aproximadamente; o del 0,2 aproximadamente a 6 % en peso aproximadamente. En algunas realizaciones, una composición terapéutica incluye un deslizante en una cantidad del 0,1 % en peso aproximadamente; del 0,2 % en peso aproximadamente; del 0,3 % en peso aproximadamente; del 0,4 % en peso aproximadamente; del 0,5 % en peso aproximadamente; del 0,6 % en peso aproximadamente; del 0,7 % en peso aproximadamente; del 0,8 % en peso aproximadamente; del 0,9 % en peso aproximadamente; o del 1 % en peso aproximadamente. En algunas realizaciones, una composición terapéutica incluye un deslizante en una cantidad de 0,1 mg aproximadamente a 10 mg aproximadamente; de 0,5 mg aproximadamente a 10 mg aproximadamente; de 1 mg aproximadamente a 10 mg aproximadamente; de 1 mg aproximadamente a 5 mg aproximadamente; o de 1 mg aproximadamente a 3 mg. En algunas realizaciones, una composición terapéutica incluye un deslizante en una cantidad de 0,1 mg aproximadamente; de 0,5 mg aproximadamente; de 1 mg aproximadamente; de 2 mg aproximadamente; de 3 mg aproximadamente; de 4 mg aproximadamente; de 5 mg aproximadamente; de 6 mg aproximadamente; de 7 mg aproximadamente; de 8 mg aproximadamente; de 9 mg aproximadamente; o de 10 mg aproximadamente.

- 45 No obstante, basándose en esta invención se entenderá que aunque el dióxido de silicio coloidal es un deslizante particular, se pueden usar otros deslizantes conocidos o que se desarrollen en el futuro que tengan propiedades similares, siempre que sean compatibles con otros excipientes y con el ingrediente activo en la formulación y que no afecten significativamente a la fluidez, homogeneidad y compresibilidad de la formulación.

d. Lubricantes

- 50 En una realización, la presente invención puede incluir uno o más lubricantes farmacéuticamente aceptables, incluyendo pero no limitado a estearato de magnesio. En algunas realizaciones, el estearato de magnesio tiene un tamaño de partícula de 450 aproximadamente a 550 μm aproximadamente y una densidad de 1,0 aproximadamente a 1,80 g/ml aproximadamente. En algunas realizaciones de la presente invención, una composición terapéutica incluye estearato de magnesio que tiene un tamaño de partícula de entre 5 aproximadamente y 50 μm aproximadamente y una densidad de entre 0,1 aproximadamente y 1,1 g/ml aproximadamente. En ciertas realizaciones, el estearato de magnesio puede contribuir a reducir la fricción entre la pared del troquel y una composición farmacéutica de la presente invención durante la compresión y puede facilitar la expulsión de los comprimidos, facilitando así su procesamiento. En algunas realizaciones, el lubricante resiste su adhesión a punzones y troqueles y/o ayuda en el flujo del polvo en una tolva y/o un troquel. En algunas realizaciones, los lubricantes adecuados son estables y no polimerizan dentro de la formulación una vez combinados. Otros lubricantes que presentan propiedades aceptables comparables incluyen ácido esteárico, aceites hidrogenados, estearil fumarato sódico, polietilenglicoles, y Lubritab®.

- 65 En ciertas realizaciones, una composición terapéutica incluye un lubricante en una cantidad del 0,1 % en peso aproximadamente al 5 % en peso aproximadamente; del 0,1 % en peso aproximadamente al 3 % en peso aproximadamente; del 0,1 % en peso aproximadamente al 1 % en peso aproximadamente; o del 0,1 % en peso

aproximadamente al 0,5 % en peso aproximadamente. En ciertas realizaciones, una composición terapéutica incluye un lubricante en una cantidad del 0,1 % en peso aproximadamente; del 0,2 % en peso aproximadamente; del 0,3 % en peso aproximadamente; del 0,4 % en peso aproximadamente; del 0,5 % en peso aproximadamente; del 0,6 % en peso aproximadamente; del 0,7 % en peso aproximadamente; del 0,8 % en peso aproximadamente; del 0,9 % en peso aproximadamente; o del 1 % en peso aproximadamente. En ciertas realizaciones, una composición terapéutica incluye un lubricante en una cantidad de 0,5 mg aproximadamente a 5 mg aproximadamente; de 0,5 mg aproximadamente a 3 mg; o de 0,5 mg aproximadamente a 1,5 mg. En ciertas realizaciones, una composición terapéutica incluye un lubricante en una cantidad de 0,5 mg aproximadamente; de 1 mg aproximadamente; de 1,5 mg aproximadamente; de 2 mg aproximadamente; de 2,5 mg aproximadamente; de 3 mg aproximadamente; de 4 mg aproximadamente; de 5 mg aproximadamente; de 6 mg aproximadamente; de 7 mg aproximadamente; de 8 mg aproximadamente; de 9 mg aproximadamente; o de 10 mg aproximadamente.

En ciertas realizaciones, el criterio más importante para la selección de los excipientes es que los excipientes consigan una buena uniformidad de contenido y la liberación del ingrediente activo de la forma deseada. Los excipientes, al tener unas excelentes propiedades de unión, y homogeneidad, así como una buena compresibilidad, cohesión y fluidez en mezclas mezcladas, minimizan la segregación de los polvos en la tolva durante la compresión directa.

4. Métodos de fabricación

En algunas realizaciones, cualquiera de los constituyentes puede o no quedar secuestrado de los otros constituyentes durante la fabricación o en las unidades de dosificación finales (por ejemplo, comprimido o cápsula). En algunas realizaciones, uno o más de los constituyentes puede quedar secuestrado. En algunas realizaciones, uno o más de los constituyentes se mezcla y/o se combina de tal manera que todos o una parte de los constituyentes estén en contacto con los demás constituyentes y/o no queden secuestrados.

Una composición farmacéutica de la presente invención que incluye uno o más fármacos, una mezcla efervescente, uno o más tensioactivos, y uno o más polímeros, se puede modificar y procesar de forma conveniente para formar una unidad de dosificación de la presente invención. De esta forma, una composición de disuasión del abuso se puede estratificar, revestir, aplicar, mezclar, conformar en una matriz junto con, y/o mezclar con un fármaco y opcionalmente con otros ingredientes, proporcionando así una composición terapéutica de la presente invención. Las unidades de dosificación pueden tener cualquier forma, incluyendo formas regulares o irregulares dependiendo de las necesidades del facultativo.

Los comprimidos prensados que incluyen las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser comprimidos por compresión directa. En algunas realizaciones, una unidad de dosificación de la presente invención se puede fabricar mediante granulación en mojado, y granulación en seco (por ejemplo, golpeo, compactación con rodillo, o extrusión en estado fundido caliente). El método de preparación y el tipo de excipientes se seleccionan para proporcionar una unidad de dosificación en comprimido de características físicas deseadas que permitan la compresión rápida de los comprimidos. Después de la compresión, los comprimidos deben tener una serie de atributos adicionales tales como aspecto, dureza, capacidad de desagregación, y un perfil de disolución aceptable. Los comprimidos además pueden estar revestidos de una película con diversos materiales de revestimiento de película tales como, pero no limitado a, gelatina, hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, y polimetacrilatos basado en el peso del comprimido sin revestir. El revestimiento del comprimido se puede aplicar mediante pulverización, inmersión, envoltura o cualquier otra forma de aplicación de revestimientos a comprimidos que se pueda poner en práctica. El revestimiento del comprimido se puede aplicar para mejorar el aspecto estético de los comprimidos, enmascarar el sabor del producto, ayudar en la ingestión o retrasar la liberación de la espuma hasta que el comprimido haya alcanzado el estómago.

La selección de las cargas y los demás excipientes normalmente depende de las propiedades químicas y físicas del fármaco, el comportamiento de la mezcla durante el procesamiento, y las propiedades de los comprimidos finales. Se entiende que el ajuste de dichos parámetros se encuentra dentro de las competencias generales del experto en la materia pertinente. Las cargas y excipientes adecuados se han descrito con detalle anteriormente.

La fabricación de una unidad de dosificación de la presente invención puede suponer métodos de compresión directa y granulación en seco y mojado, incluyendo golpeo, compactación con rodillo, granulación de alta cizalladura y granulación en lecho fluido. En algunas realizaciones, se prefiere el uso de técnicas de compresión directas debido a ventajas en un menor tiempo de procesamiento y de costes así como un proceso controlado en seco para el producto efervescente.

Por consiguiente, y como se describe con detalle a continuación, se puede diseñar una composición farmacéutica de la invención que se puede comprimir directamente siguiendo las enseñanzas expuestas en el presente documento que pueden disuadir de uno o más de a) abuso por vía intravenosa de una unidad de dosificación disuelta; b) inhalación nasal de una unidad de dosificación triturada; c) abuso oral mediante la ingesta de cantidades excesivas de una unidad de dosificación y d) conversión de una unidad de dosificación para un posible abuso usando procesos ilícitos.

Las etapas para la fabricación de las composiciones o unidades de dosificación incluyen la etapa de suministro de uno o más fármacos descritos anteriormente y agentes de formación de espuma que incluyen una mezcla efervescente, uno o más tensioactivos, y uno o más polímeros como se ha descrito anteriormente y/o el suministro de un desagregante y otros principios en las cantidades descritas anteriormente.

Al controlar las cantidades relativas entre sí de los constituyentes, y las viscosidades de los polímeros, se puede formar una composición terapéutica adecuada para su uso para la disuasión del abuso del fármaco. En algunas realizaciones, además de las vías de abuso indicadas anteriormente, una composición de acuerdo con la presente invención incluye la conversión de un fármaco o un compuesto precursor en un fármaco susceptible de abuso.

B. Disuasión del abuso

Los consumidores de drogas pueden intentar manipular una unidad de dosificación farmacéutica sólida que contiene uno o más fármacos susceptibles de abuso para aplastar, triturar, moler, masticar, disolver, calentar, extraer o alterar de otra forma o dañar intencionadamente la unidad de dosificación para así hacer que esté disponible una parte significativa o incluso toda la cantidad del fármaco(s) activo(s) en la unidad de dosificación para su mal uso, abuso y desvío mediante 1) la inyección de unidad(es) de dosificación disuelta(s), 2) la inhalación por la nariz de las unidades de dosificación trituradas, y/o 3) la ingesta oral de cantidades en exceso de unidades de dosificación. Esta invención está diseñada para disuadir del mal uso y abuso tanto por inyección como por inhalación.

Para el abuso por vía intravenosa, la dosis sólida normalmente se muele o se tritura hasta un polvo fino y se añade una pequeña cantidad (<2 ml) de un disolvente adecuado, se mezcla y la mezcla líquida resultante se toma en una jeringa y se inyecta en el torrente sanguíneo. No obstante, cuando se añaden 2 ml aproximadamente de agua u otro medio a una composición de la presente invención, se puede generar una espuma rígida como se ha descrito anteriormente. Una cantidad significativa, o todo el medio, se puede consumir en la formación de la espuma. Dicha espuma puede ser difícil o imposible de tomar con una jeringa. Se pueden añadir pequeñas cantidades adicionales de medio (1-2 ml aproximadamente) y se puede continuar generando la espuma, sin volumen de mezcla disolvente disponible para tomar con la jeringa. La adición de más medio puede transformar la espuma rígida en una espuma más fluida, no obstante, debido a la presencia de polímeros viscosos, la espuma fluida puede ser demasiado viscosa para su extracción con una jeringa hipodérmica. La adición de más medio puede permitir la introducción de la espuma fluida en la jeringa; no obstante, debido a la presencia de burbujas de gas estabilizadas aún atrapadas en la espuma fluida, la inyección por vía intravenosa de la espuma fluida es poco práctica o imposible.

Para su abuso por vía nasal, normalmente es necesario que la unidad de dosificación sólida se muele en un polvo fino tal que se pueda insuflar o inhalar en la cavidad nasal. El fármaco se puede absorber rápidamente a través de las membranas de la mucosa nasal y puede ser transportado rápidamente a través de la barrera hematoencefálica hacia el cerebro para desencadenar una respuesta al fármaco rápida y sustancial o "subidón". No obstante, una composición de algunas realizaciones de la presente invención puede comenzar a formar una espuma rígida cuando se encuentre en presencia de las membranas húmedas de la mucosa nasal de la cavidad nasal. A medida que el volumen de la espuma se incrementa en la cavidad nasal, el sujeto puede experimentar un reflejo de tos/estornudo para expulsar la espuma de la cavidad nasal. Así, se puede expulsar el fármaco de la cavidad nasal y la absorción del fármaco a través de la membrana basal se puede minimizar.

Como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" se entiende que significa $\pm 10\%$ del valor de referencia. Por ejemplo, "el 10% en peso aproximadamente" se entiende que literalmente significa del 9% en peso al 11% en peso.

Se han citado una serie de referencias, cuyas divulgaciones se incorporan en su totalidad en el presente documento por referencia.

Ejemplos

Se prepararon composiciones terapéuticas de acuerdo con las formulaciones de los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

Se preparó un comprimido de 490 mg de acuerdo con la siguiente formulación:

Componente	Cantidad
HCl de oxicodona	5 mg
Niacina	30 mg
Coagulante Polyox WSR™ (polímeros no iónicos de (óxido de etileno))	110 mg

Bicarbonato sódico	66 mg
Methocel™ E6 (hipromelosa)	55 mg
Ácido cítrico, monohidrato	54 mg
Ac-Di-Sol (croscarmelosa sódica)	30 mg
Lauril sulfato sódico	15 mg
Gelatina	20 mg
Estearato de magnesio	2,5 mg
Avicel PH 102 (celulosa microcristalina)	cs hasta comprimido de 490 mg

5 El comprimido se preparó en primer lugar mezclando todos los componentes excepto el lubricante del comprimido (estearato de magnesio). A continuación se añadió estearato de magnesio a la mezcla en polvo y por último se mezcló. La mezcla final se prensó en comprimidos y los comprimidos prensados se revistieron con un revestimiento de película adecuado.

Ejemplo 2

10 Se preparó un comprimido de 550 mg de acuerdo con la siguiente formulación:

Componente	Cantidad
HCl de oxicodona	7,5 mg
Niacina	30 mg
Bicarbonato sódico	99 mg
K3 Methocel™ (hipromelosa)	100 mg
Ácido cítrico, monohidrato	81 mg
Methocel K100M™ Premium (hipromelosa)	50 mg
Explotab® (glicolato sódico de almidón y carboximetil almidón sódico)	50 mg
Estearato de sacarosa	25 mg
Estearato de magnesio	3 mg
Cab-O-Sil® (sílice)	1 mg
Avicel PH 103 (celulosa microcristalina)	cs hasta comprimido de 550 mg

15 El comprimido se preparó mezclando bicarbonato sódico, Methocel™ K3, ácido cítrico monohidratado, Methocel K100 M™ premium, estearato de sacarosa y porciones de Explotab®, estearato de magnesio y Avicel PH103. La mezcla intermedia se compactó con un rodillo y se molió hasta un tamaño de granulación intermedia. A continuación la granulación intermedia se mezcló finalmente con el resto de los componentes y la mezcla final se prensó en comprimidos.

Ejemplo 3

20 Se preparó un comprimido de 475 mg de acuerdo con la siguiente formulación:

Componente	Cantidad
HCl de hidromorfona	4 mg
Bicarbonato de potasio	100 mg
Plasdone® K29/32 (povidona)	80 mg
Ácido tartárico	75 mg
Klucel® MF (hidroxipropilcelulosa)	60 mg
Polyplasdone® XL (crospovidona)	40 mg
Lauril sulfato sódico	20 mg
Hidrofobina de clase II	5 mg
Estearato de magnesio	3 mg
Cab-O-Sil® (sílice)	1 mg
Avicel PH 112 (celulosa microcristalina)	cs hasta comprimido de 475 mg

Se granularon en mojado bicarbonato de potasio, Plasdone K29/32, ácido tartárico, Klucel MF, lauril sulfato sódico, hidrofobina de clase II y porciones de Polyplasdone® XL y Avicel PH112 mediante alto cizallamiento con alcohol desnaturalizado y se secaron para eliminar el alcohol. La granulación intermedia se mezcló finalmente con el resto de los componentes y la mezcla final se prensó en comprimidos. Los comprimidos prensados se revistieron con un revestimiento de película adecuado.

Ejemplo 4

Se preparó un comprimido de 525 mg de acuerdo con la siguiente formulación:

Componente	Cantidad
Sulfato de Morfina	30 mg
Niacina	30 mg
Methocel™ E15 Premium LV (hipromelosa)	75 mg
Coagulante Polyox WSR™ (polímeros no iónicos de poli(óxido de etileno))	40 mg
Carbonato sódico, monohidrato	31 mg
Ácido cítrico, monohidrato	35 mg
Ac-Di-Sol (croscarmelosa sódica)	25 mg
Explotab® (glicolato de almidón sódico y carboximetil almidón sódico)	25 mg
Palmitato de sacarosa	22,5 mg
Hidrofobina de clase II	3,5 mg
Estearato de magnesio	2,5 mg
Avicel PH 112 Lactosa Anhidra	cs hasta comprimido de 525 mg

Se extruyeron en estado fundido caliente carbonato sódico monohidratado, Methocel® E15 Premium LV, coagulante Polyox WSR™, ácido cítrico monohidratado, palmitato de sacarosa, hidrofobina de clase II y una porción de Explotab®, se enfrió y se llevaron a un tamaño de granulación intermedia. La granulación intermedia se mezcló finalmente con el resto de los componentes y la mezcla final se prensó en comprimidos.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende:
 - 5 a. un fármaco susceptible de abuso; y
 - b. agentes de formación de espuma que comprenden
 - i. una mezcla efervescente;
 - ii. un tensioactivo; y
 - 10 iii. una combinación de al menos un polímero de alta viscosidad y al menos un polímero de baja viscosidad.
2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la mezcla efervescente libera gases en presencia de un medio.
- 15 3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la mezcla efervescente comprende un ácido orgánico y una sal.
4. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, en la que el ácido orgánico comprende ácido cítrico.
- 20 5. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, en la que la sal comprende bicarbonato alcalino.
6. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, en la que la relación estequiométrica de ácido orgánico a sales de 1:1.
- 25 7. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la mezcla efervescente está presente en una cantidad del 10 % en peso aproximadamente al 50 % en peso aproximadamente.
8. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el tensioactivo tiene un alto balance hidrófilo/lipófilo.
- 30 9. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el tensioactivo comprende lauril sulfato sódico.
10. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el tensioactivo está presente en una cantidad del 1 % en peso aproximadamente al 10 % en peso aproximadamente.
- 35 11. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la relación de polímero de alta viscosidad a polímero de baja viscosidad es de 5:1 aproximadamente a 1:3 aproximadamente.
12. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la relación de polímero de alta viscosidad a polímero de baja viscosidad es de 3:1 aproximadamente a 1:1 aproximadamente.
- 40 13. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la combinación de polímeros está presente en una cantidad del 25 % en peso aproximadamente al 200 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente.
- 45 14. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la combinación de polímeros está presente en una cantidad del 50 % en peso aproximadamente al 150 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente.
- 50 15. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que los agentes de formación de espuma además comprenden un agente de estabilización de espuma.
16. La composición farmacéutica de la reivindicación 15, en la que el agente de estabilización de espuma está presente en una cantidad del 0,5 % en peso aproximadamente al 20 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente.
- 55 17. La composición farmacéutica de la reivindicación 15, en la que el agente de estabilización de espuma está presente en una cantidad del 1 % en peso aproximadamente al 15 % en peso aproximadamente con respecto a la mezcla efervescente.
- 60 18. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la composición se encuentra en forma de dosificación unitaria.