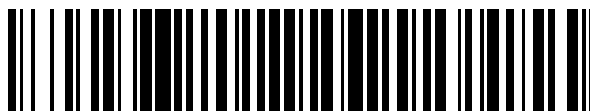


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 553 136**

51 Int. Cl.:

A61K 9/52 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2003 E 10003425 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.09.2015 EP 2218448**

54 Título: **Sistema de administración oral de fármacos que comprende materiales vehículos líquidos de alta viscosidad**

30 Prioridad:

13.12.2002 US 433116 P

04.11.2003 US 517464 P

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

04.12.2015

73 Titular/es:

DURECT CORPORATION (100.0%)

**10260 Bubb Road
Cupertino, CA 95014, US**

72 Inventor/es:

**YUM, SU, IL;
SCHOENHARD, GRANT;
TIPTON, ARTHUR, J.;
GIBSON, JOHN, W. y
MIDDLETON, JOHN, C.**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 553 136 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

Sistema de administración oral de fármacos que comprende materiales vehículos líquidos de alta viscosidad

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a formas de dosificación que comprenden formulaciones de fármacos. Más concretamente, la presente invención se refiere a formulaciones que incluyen materiales vehículos líquidos de alta viscosidad (HVLCM) y su uso para administrar fármacos.

10

Antecedentes

Las técnicas y las composiciones para la administración farmacológica de productos farmacéuticos, incluyendo la administración oral, se conocen bien. Por ejemplo, las antihistaminas, los anticongestivos y los antiácidos normalmente se administran en forma de comprimidos sólidos. Los analgésicos se han administrado oralmente en forma de comprimidos durante muchos años, por ejemplo, ácido salicílico, morfina, Demerol™ (meperidina), codeína y Percocet™ (oxicodona). Las composiciones farmacéuticas de liberación controlada y de liberación sostenida también han estado disponibles durante muchos años; por ejemplo, las formulaciones de melatonina, antipsicóticas, Contac 400 Time Capsule™ (clorhidrato de fenilpropanolamina y maleato de clorfeniramina) proporcionan la liberación de un agente activo durante varias horas. Los analgésicos son particularmente interesantes para las formulaciones de liberación controlada, y las formulaciones de liberación controlada comunes para los analgésicos incluyen OxyContin® (oxicodona), MS Contin™ (morfina), CS Contin™ (codeína).

15

20

25

30

35

La formulación de fármacos para su administración, particularmente la administración oral, plantea ciertos retos. Un reto es producir una forma de dosificación de liberación controlada que proporcione una dosis relativamente estable de fármaco durante aproximadamente las ocho horas que tarda la forma de dosificación en pasar a través del tracto gastrointestinal. La liberación sostenida se suele conseguir proporcionando al comprimido un recubrimiento que retrase la liberación o mediante la formulación del comprimido de modo que se disgregue de manera relativamente lenta, liberando el fármaco a medida que lo va haciendo. Sin embargo, un comprimido que ya se ha ingerido se somete a importantes estreses mecánicos y químicos a medida que va pasando por el esófago, el estómago, el duodeno, el yeyuno, el íleo, el intestino grueso y el colon, proporcionando así un reto significativo en el mantenimiento de la liberación controlada de la formulación farmacológica. Los ácidos, las enzimas y el peristaltismo pueden hacer que el comprimido se descomponga, generando la exposición del interior del comprimido y un aumento del área superficial del material del comprimido. Ello tenderá a aumentar la velocidad de administración del fármaco o, en cambio, afectará de manera adversa a las propiedades de liberación controlada de la forma de dosificación.

40

45

Otro reto consiste en producir una forma de dosificación, incluyendo una forma de dosificación oral, que reduzca el potencial de consumo excesivo de fármacos. En particular, se suele abusar de los opioides, de los depresores del SNC y de los estimulantes. De acuerdo con un estudio de 1999 realizado por el Instituto Nacional de Abuso de Drogas (NIDA), aproximadamente 4 millones de personas, aproximadamente el 2 por ciento de la población de 12 años de edad y mayores, estaban usando (en el momento del estudio) fármacos sin prescripción facultativa. De estos, 2,6 millones dieron un mal uso a los analgésicos, 1,3 millones dieron un mal uso a los sedantes y los tranquilizantes, y 0,9 millones dieron un mal uso a los estimulantes.

50

Aunque se puede abusar de muchos fármacos bajo prescripción, las clases más comunes de fármacos consumidos de manera excesiva son: (1) opioides - a menudo prescritos para tratar el dolor; (2) depresores del SNC - usados para tratar la ansiedad y los trastornos del sueño; y (3) estimulantes - prescritos para tratar la narcolepsia y el trastorno de déficit de atención/hiperactividad.

55

Los opioides son una clase de potentes narcóticos que incluyen, por ejemplo, morfina, codeína, oxicodona y fentanilo, y fármacos relacionados. La morfina se suele usar para aliviar el dolor grave. La codeína se usa para el dolor más moderado. Otros ejemplos de opioides que se pueden prescribir para aliviar el dolor incluyen oxicodona (por ejemplo, OxyContin® - una forma oral de liberación controlada del fármaco); propoxifeno (por ejemplo, Darvon™; hidrocodona (por ejemplo, Vicodin™; hidromorpfona (por ejemplo, Dilaudid™); y meperidina (por ejemplo, Demerol™). Además de aliviar el dolor, los opioides también pueden producir una sensación de euforia y, cuando se toman a grandes dosis, pueden causar depresión respiratoria que puede ser mortal.

60

65

Los depresores del SNC ralentizan la función cerebral normal aumentando la actividad de los GABA, produciendo así un efecto soñoliento o calmante. A dosis más altas, algunos depresores del SNC se pueden convertir en anestésicos generales, y a dosis muy altas, pueden provocar insuficiencia respiratoria o la muerte. Con frecuencia, los depresores del SNC se consumen de manera excesiva, y a menudo el abuso de los depresores del SNC se produce junto con el abuso de otra sustancia o fármaco, tal como el alcohol o la cocaína. Se producen muchas muertes al año debido a dicho abuso de fármacos. Los depresores del SNC se pueden dividir en dos grupos, basándose en su química y en su farmacología: (1) barbitúricos tales como mefobarbital (por ejemplo, Mebaral™) y pentobarbital sódico (por ejemplo, Nembutal™), que se usan para tratar la ansiedad, la tensión y los trastornos del

sueño; y (2) benzodiazepinas, tales como diazepam (por ejemplo, Valium™), HCl de clordiazepóxido (por ejemplo, Librium™) y alprazolam (por ejemplo, Xanax™), que se pueden prescribir para tratar la ansiedad, las reacciones de estrés agudo y los ataques de pánico. Las benzodiazepinas que tienen un efecto más sedante, tales como triazolam (por ejemplo, Halcion™) y estazolam (por ejemplo, ProSom™) se pueden prescribir para el tratamiento a corto plazo de los trastornos del sueño.

Los estimulantes son una clase de fármacos que potencian la actividad cerebral y provocan un aumento en el estado de alerta, la atención y la energía acompañados por aumentos de la presión sanguínea, la frecuencia cardiaca y la respiración. Los estimulantes se prescriben frecuentemente para tratar la narcolepsia, el trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD) y la depresión. Los estimulantes también se pueden usar para el tratamiento a corto plazo de la obesidad y para los pacientes con asma. Los estimulantes tales como la dextroanfetamina (Dexedrine™) y el metilfenidato (Ritalin™) tienen estructuras químicas que son similares a los neurotransmisores cerebrales clave denominados monoaminas, que incluyen norepinefrina y dopamina. Los estimulantes aumentan los niveles de estos compuestos químicos en el cerebro y en el organismo. A su vez, esto aumenta la presión sanguínea y la frecuencia cardiaca, estrecha los vasos sanguíneos, aumenta la glucosa en sangre y abre las vías del sistema respiratorio. Además, el aumento de la dopamina se asocia con una sensación de euforia que puede acompañar al uso de estos fármacos. La toma de altas dosis de un estimulante puede provocar pulsaciones irregulares, temperaturas corporales peligrosamente elevadas y/o la posibilidad de que se produzca insuficiencia cardiovascular y ataques mortales. La toma de altas dosis de algunos estimulantes de manera repetida durante un período corto de tiempo puede conducir a hostilidad o sentimientos de paranoia en algunos individuos. Se produce un cóctel común y particularmente peligroso de fármacos cuando se mezclan los estimulantes con agentes antidepresivos o medicinas para el resfriado sin receta que contienen anticongestivos. Los antidepresivos pueden potenciar los efectos de un estimulante, y los estimulantes en combinación con los anticongestivos pueden hacer que la presión sanguínea se vuelva peligrosamente alta o conducir a ritmos cardiacos irregulares, que en casos extremos pueden ser mortales.

Las formas de dosificación sólidas son particularmente susceptibles al abuso. Por ejemplo, los comprimidos para la administración oral de fármacos se pueden triturar en forma de un polvo. Las personas adictas y las que consumen excesivamente estos fármacos trituran el comprimido para inhalar por vía nasal el fármaco. Los adictos también trituran el comprimido para extraer el fármaco en alcohol o agua para producir una solución del fármaco inyectable concentrada. La administración de diversos fármacos consumidos excesivamente de este modo produce una dosis alta repentina del fármaco en el torrente sanguíneo lo que provoca una sensación de euforia al consumidor. Estas técnicas bien conocidas de consumo excesivo de fármacos se han usado durante muchos años con todos los tipos de fármacos.

Un ejemplo particularmente importante de un fármaco muy adictivo del que se abusa comúnmente mediante el machacado (para inhalación nasal) y/o la extracción en alcohol o en agua (para inyección intravenosa) es la oxicodona. La oxicodona es un potente analgésico que se encuentra disponible en forma de comprimidos (Oxycontin®, Purdue Pharmaceuticals) y se fabrica a concentraciones de comprimidos de 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg y 160 mg. Los comprimidos de Oxycontin® se formulan como comprimidos de liberación en el tiempo (aproximadamente 12 horas de liberación), pero, como es evidente, el machacado y la trituración del comprimido destruyen cualquier propiedad de liberación controlada. Se ha afirmado que el consumo excesivo de Oxycontin® ha provocado, hasta el momento, al menos 120 muertes en todo el país (<http://www.stopoxycontinaddiction.com/oxycotin-addiction.htm>). 5 mg de Oxycontin® tienen tanto principio activo (oxicodona) como un Percocet™. Por lo tanto, masticar/esnifar un Oxycontin® de 40 mg machacado es como tomar 16 Percocet™ de una vez o un Oxycontin® de 80 mg es como tomar 16 Percocet™ todos de una vez. La sobredosis produce la reducción del tamaño de las pupilas, respiración lenta, mareos, debilidad, ataques, la pérdida de conciencia, coma y, a veces, la muerte.

Los problemas anteriores presentan un reto claro y percibido desde hace mucho tiempo por los fabricantes de fármacos para producir formas de dosificación de fármacos que también permitan una cinética de liberación del fármaco deseable y reduzcan la posibilidad de un consumo excesivo.

Sullivan *et al.*, *Proceed. Int'l. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.* 25 (1998) Controlled Release Society Inc., páginas 918 y 919, describen sistemas de administración administrados oralmente de liberación sostenida incorporados a cápsulas de gelatina blanda. Se desvelan seis composiciones que contienen teofilina. Una de las composiciones también comprende acetato isobutirato de sacarosa (SAIB), lactato de etilo y acetato isobutirato de celulosa. Otra de las composiciones también comprende SAIB, lactato de etilo y acetato propionato de celulosa. Las otras cuatro composiciones solo comprenden SAIB y lactato de etilo además de la teofilina.

60 Sumario de la invención

La invención se refiere a una forma de dosificación oral para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal por terapia, en la que la forma de dosificación oral comprende una formulación que comprende:

65 - del 20 % al 90 % en peso de acetato isobutirato de sacarosa (SAIB),

- del 0,01 al 75 % en peso de acetato butirato de celulosa (CAB),
 - del 1 al 75 % en peso de un modificador de la reología seleccionado entre miristato de isopropilo, triglicérido caprílico/cáprico, oleato de etilo, ftalato de dimetilo y benzoato de bencilo,
 - del 0,01 al 75 % en peso de un disolvente y
- 5 - un fármaco que sea un opioide, un agente depresor del sistema nervioso central (SNC) o un estimulante.

Las formulaciones de la invención muestran una cinética de liberación del fármaco deseable y/o características de impedimento del consumo excesivo.

- 10 La presente invención también proporciona una forma de dosificación oral para su uso según lo definido anteriormente, en la que el fármaco es un opioide y el método de tratamiento es un método de tratamiento del dolor.

Una ventaja particular de la forma de dosificación de la invención es que, en una realización particular, proporciona una forma de dosificación oral que comprende una formulación presente en cantidades eficaces para reducir la velocidad de extracción del fármaco, por ejemplo, con agua, etanol u otros disolventes, mientras que proporciona simultáneamente una cinética de liberación del fármaco deseada. Esta velocidad reducida de extracción contribuye a impedir un consumo excesivo y a reducir el riesgo de un uso inadecuado.

20 Breve descripción de las figuras

Las FIG. 1-4 son gráficos que muestran resultados representativos de un estudio de impedimento del consumo excesivo. Las unidades de los gráficos son el porcentaje relativo de liberación acumulativa frente al tiempo (minutos).

25 La FIG. 5 es un esquema químico que muestra la estructura de SAIB, que es un derivado de sacarosa completamente esterificado hidrófobo, a una proporción nominal de seis isobutiratos con respecto a dos acetatos.

30 La FIG. 6 es un gráfico que muestra los resultados de disolución representativos de fármaco en un ambiente gastrointestinal simulado (% de liberación acumulativa frente al tiempo).

35 La FIG. 7 es una fotografía representativa de una formulación de SAIB al 100 % tras la exposición a una temperatura a -80 °C (-112 °F) durante ocho horas y machacada con un martillo. Cabe señalar que se conserva la estructura de la matriz de liberación controlada.

La FIG. 8 es una fotografía representativa de una formulación que comprende SAIB + disolvente, tras la exposición a temperatura de -80 °C durante ocho horas y el machacado con un martillo.

40 La FIG. 9 es una fotografía representativa de una formulación de la invención (PTI-821, que es SAIB:EL:IPN:CAB a una proporción de 67:26:3:4) contenida en una cápsula de gelatina blanda y que contiene 9 mg de fármaco), después de la exposición a una temperatura a -80 °C durante ocho horas y el machacado con un martillo.

Realizaciones específicas de la invención

45 Las abreviaturas usadas en toda la divulgación son las siguientes:

- HVLCM: Material vehículo líquido de alta viscosidad
- SAIB: Acetato isobutirato de sacarosa
- EL: Lactato de etilo
- 50 IM (o IPM): Miristato de Isopropilo
- CAB: Acetato butirato de celulosa
- OC (u OXY): Base libre o sal de oxycodona.

55 El dispositivo de administración de fármaco se refiere a un dispositivo para mantener o contener y liberar un fármaco en el que, tras la administración del dispositivo de administración de fármacos a un sujeto, en particular, a un sujeto humano, el fármaco se libera del dispositivo de administración de fármacos en un sujeto. El dispositivo de mantenimiento o contención puede ser cualquier tipo de dispositivo de contención, incluyendo dispositivos inyectables (bombas, etc.) y dispositivos ingeribles, que incluyen un comprimido, una píldora, una cápsula o una formulación. Muchos dispositivos de administración de fármacos se describen en "Encyclopedia of Controlled Drug Delivery" (1999), Edith Mathiowitz (Ed.), John Wiley & Sons, Inc.

Forma de dosificación se refiere a un fármaco y a un dispositivo de administración de fármacos.

65 Formulación se refiere a uno o más ingredientes o compuestos. Por ejemplo, una formulación de fármaco es cualquier fármaco combinado con cualquiera de entre excipientes, aditivos, disolventes, vehículos y otros materiales farmacéuticamente aceptables.

Materiales vehículo líquidos de alta viscosidad (HVLCM) se refiere a líquidos no poliméricos, no hidrosolubles, con una viscosidad de al menos 5.000 mPa.s (5.000 cP) a 37 °C que no cristalizan de manera ordenada en condiciones ambientales ni fisiológicas. Los HVLCM pueden estar basados en hidratos de carbono y pueden incluir uno o más hidratos de carbono cíclicos combinados químicamente con uno o más ácidos carboxílicos, tales como acetato isobutirato de sacarosa (SAIB). La presente invención emplea SAIB.

Modificador de la reología se refiere a una sustancia que posee tanto un resto hidrófobo como uno hidrófilo. En general, los modificadores de la reología usados con la invención tienen un logaritmo de coeficiente de partición de octanol-agua de entre aproximadamente -7 y +15, preferentemente de entre -5 y +10, más preferentemente de entre -1 y +7. El término "reología" se refiere a la propiedad de deformación y/o fluidez de un líquido, y los modificadores de la reología se usan para modificar la viscosidad y la fluidez de una formulación líquida. El modificador de la reología usado en la presente invención se selecciona entre triglicérido caprílico/cáprico (Miglioli 810), miristato de isopropilo (IM o IPM), oleato de etilo, ftalato de dimetilo y benzoato de bencilo.

Formador de red se refiere a un compuesto que forma una estructura de red cuando se introduce en un medio líquido (tal como un HVLCM). Los formadores de red se pueden añadir a la formulación líquida (tal como a un HVLCM) de modo que, tras la exposición a un ambiente acuoso, formen una red tridimensional dentro de la formulación. Los formadores de red incluyen acetato butirato de celulosa, que es un componente de la forma de dosificación oral usada en la presente invención.

Disolventes se refiere a cualquier sustancia que disuelve otra sustancia (soluto). Los disolventes se pueden usar en una formulación de SAIB para disolver otros componentes tales como el fármaco, el formador de red, el modificador de la reología y, si está presente, el estabilizador. Los disolventes pueden incluir alcoholes, ácidos orgánicos y sus derivados, ésteres de ácidos orgánicos y compuestos que poseen un resto de alcohol y de ácido orgánico, por ejemplo, lactato de etilo (EL) o triacetina, dimetilsulfóxido (DMSO), carbonato de propileno, *N*-metilpirrolidona (NMP), alcohol etílico, alcohol bencílico, glicofurol.

Estabilizador se refiere a cualquier sustancia usada para inhibir o reducir la degradación (por ejemplo, química) u otras sustancias con las que se mezcla el estabilizador. Por lo general, los estabilizadores ilustrativos son antioxidantes que previenen el daño oxidativo y la degradación, por ejemplo, citrato de sodio, palmitato de ascorilo, vitamina A y galato de propilo y/o agentes reductores.

In situ se refiere a condiciones de laboratorio que simulan condiciones en el tracto GI de un mamífero (véase la tabla 1).

Placebo se refiere a formulaciones sin fármaco activo (por ejemplo, "una solución de placebo" de la Tabla 1).

Descripción detallada

Cabe señalar que los ejemplos descritos en el presente documento son meramente ilustrativos y que, bajo ningún concepto, limitan el alcance de la invención.

Se desvelan formas de dosificación y los dispositivos de administración de fármacos adecuados para la administración de un fármaco. Algunos de estos dispositivos son adecuados para la administración oral de un fármaco. La forma de dosificación o el dispositivo incluye una formulación que incluye SAIB, un formador de red especificado, un modificador de la reología especificado y un disolvente. En particular, la formulación se puede cargar con un fármaco y liberará el fármaco durante un período de tiempo en el que esté en un ambiente acuoso y, en particular, un ambiente similar al del tracto GI de un mamífero. Aunque no se desea quedar limitados por la teoría, se cree que el formador de red permite la formación de una microrred dentro de la formulación tras la exposición a un ambiente acuoso. Esta formación de microrred parece deberse, al menos en parte, a una inversión de fase (por ejemplo, un cambio en la temperatura de transición vítrea, T_g) del formador de red. Se cree que el resultado es una piel o capa superficial de formador de red precipitado en la interfase entre la forma de dosificación y el ambiente acuoso del tracto GI, así como la formación de una microrred tridimensional de formador de red precipitado dentro de la forma de dosificación.

Las formas de dosificación preferidas que comprenden los dispositivos de administración de fármacos de la invención no se emulsionan sustancialmente mientras pasan a través del tracto GI, sino que mantienen sustancialmente su integridad (deformabilidad y/o características superficiales) mientras pasan a través del tracto GI y liberan fármaco. Aunque no se desea quedar limitados por teoría alguna, se cree que la formulación forma una red en las superficies y/o en la fase principal. Las superficies se renuevan, de modo que el gradiente de concentración se mantiene en las superficies para cinéticas de liberación de fármaco deseables. La forma de dosificación cuando está saliendo del tracto GI puede mantener una proporción sustancial de su peso; por ejemplo, las formas de dosificación deseables pueden tener un peso que no sea inferior al aproximadamente 50 % del peso de la forma de dosificación tras la administración oral. Este porcentaje de peso puede variar con las diferentes formulaciones usadas en formas de dosificación y puede ser de al menos el 60 %, 70 %, 80 % o incluso el 90 % del peso original.

La forma de dosificación desvelada permite la liberación del fármaco incluso durante un período prolongado, tal como durante varias horas. El período total de liberación de fármaco en una cantidad suficiente para que sea una dosis eficaz puede ser superior a 20 horas o superior a 17 horas, o superior a 15 horas o superior a 12 horas o superior a 10 horas o superior a 8 horas o superior a 6 horas o superior a 4 horas o superior a 2 horas o superior a 1 hora. La cantidad de fármaco suficiente para proporcionar una dosis eficaz se determina a partir del intervalo terapéutico del fármaco, que se determina a partir, por ejemplo, de ensayos clínicos, y dicha información puede ser fácilmente obtenida para un experto en la materia.

El dispositivo de administración de fármacos desvelado incluye diversos componentes además del material vehículo (SAIB). Puede haber compuestos adicionales en cantidades que varían del aproximadamente 75 % en peso a cantidades tan bajas como el 0,01 % en peso de la formulación total. Estos componentes adicionales incluyen los siguientes tipos de compuestos:

- Disolventes, por ejemplo, lactato de etilo (EL) o triacetina, DMSO, carbonato de propileno, NMP, alcohol etílico, alcohol bencílico, glicofurol, α -tocoferol, Migliol 810, alcohol isopropílico, ftalato de dietilo, PEG 400, citrato de trietilo, benzoato de bencilo.
- Formadores de red: acetato butirato de celulosa (por ejemplo, CAB 171-15, CAB 381-2 y CAB 381-20, suministrado por Eastman Chemicals, cuyas características se describen en la Tabla 2).
- Modificadores de la reología: por ejemplo, triglicérido caprílico/cáprico (Migliol 810), miristato de isopropilo (IM o IPM), oleato de etilo, ftalato de dimetilo y benzoato de bencilo.
- Opcionalmente, estabilizadores, por ejemplo, antioxidantes tales como citrato sódico, palmitato de ascorbilo y galato de propilo y/o agentes reductores. Otros ejemplos incluyen ácido ascórbico, vitamina E, bisulfito sódico, butilhidroxiltolueno, BHA, acetilcisteína, monotioglicerol, fenil- α -nailamina, lecitina, EDTA.

Estos y otros compuestos adicionales (descritos a continuación más detalladamente) se pueden modificar para controlar la velocidad de liberación de un fármaco y/o la dosis máxima (por ejemplo, solubilidad) de un fármaco usado con el dispositivo de administración de fármacos de la invención ("Handbook of Pharmaceutical Excipients", 3ª ed., A. Kibbe, *Am. Pharm. Assn, pub.*).

En ciertas realizaciones, el dispositivo de administración de fármacos administrado por vía oral desvelado se puede formular para producir determinados niveles controlados de fármaco en plasma durante un periodo en particular. Como es evidente, esto es de gran importancia en el mantenimiento de un nivel del fármaco en plasma dentro de un intervalo terapéutico apropiado. Un intervalo terapéutico apropiado variará en función del fármaco, pero puede variar de niveles de femtogramos/ml hasta por encima de niveles de microgramos/ml para un periodo deseado de tiempo. Por ejemplo, una sola dosis de una forma de dosificación de fármaco desvelada en el presente documento puede dar lugar al mantenimiento de los niveles de un fármaco en plasma a más de 5 ng/ml durante un período de más de 8 horas. En otras realizaciones, el nivel del fármaco en plasma alcanzado usando una sola dosis puede ser superior a 5 ng/ml durante un período superior a 10 horas, superior a 12 horas, superior a 14 horas, superior a 16 horas; superior a 18 horas o superior a 20 horas. En otras realizaciones más, el nivel del fármaco en plasma alcanzado usando una sola dosis puede ser superior a 5 ng/ml, superior a 10 ng/ml, superior a 15 ng/ml, superior a 20 ng/ml, superior a 30 ng/ml, superior a 40 ng/ml, superior a 50 ng/ml durante un período de 4, 8, 10, 12, 14, 16, 18 o 20 horas.

La concentración máxima de fármaco en plasma se puede alcanzar en un tiempo después de la administración de entre 0,1 h a aproximadamente 24 h o de aproximadamente 0,25 h a 10 h o de aproximadamente 0,25 h a 8 h o de aproximadamente 0,5 h a 6 h, o de aproximadamente 0,5 h a 4 h, o de aproximadamente 0,5 h a 2 h o de aproximadamente 0,5 h a 1 h. El tiempo hasta alcanzarse la concentración máxima en plasma se puede ajustar mediante el ajuste de diversos componentes del dispositivo de administración de fármacos como se muestra en el presente documento. La modificación de los componentes modifica la viscosidad u otras características reológicas de la formulación, y modifica concomitantemente la velocidad de liberación del fármaco (descrita en detalle más adelante). La velocidad de reducción de la concentración de fármaco en plasma con el tiempo también se puede ajustar variando los componentes del dispositivo de administración de fármacos. Se puede alcanzar cualquier perfil de liberación deseado mediante la modificación de los componentes como se ha descrito en el presente documento.

Los niveles en plasma obtenidos se pueden ajustar mediante el ajuste de la formulación y de otros componentes del dispositivo de administración de fármacos, y los niveles en plasma deseables dependerán del intervalo terapéutico o de su índice para cualquier fármaco en particular. El experto en la materia puede determinar fácilmente el índice terapéutico deseado, y en vistas de la presente divulgación, el ajuste de los diversos componentes para conseguir las características de liberación deseadas para un fármaco en particular sería una cuestión de experimentación rutinaria.

En ciertas realizaciones, el perfil de liberación del fármaco durante el período de liberación es preferentemente aproximadamente estable a lo largo del tiempo, suficiente para proporcionar una dosis terapéutica durante el período de liberación y muestra preferentemente un efecto de liberación rápida reducido en comparación con una

formulación de comprimidos convencional. Como se puede observar en la Fig. 6 (descrita más detalladamente más adelante), el dispositivo de administración de fármacos de la invención puede liberar el fármaco (en este caso, la oxicodona) a una velocidad aproximadamente estable durante un período de al menos 24 horas. La velocidad de liberación es particularmente estable de aproximadamente 1 h a más de 24 h. Esto se diferencia de una formulación de comprimidos comercial (OxyContin®) que proporciona liberación de fármaco sustancial durante el primer período de 5 h. En el caso mostrado en la Fig. 6, la forma de dosificación en la que se usa el dispositivo de administración de fármacos de la invención proporciona una liberación *in vitro* a largo plazo con menos del 40 % del fármaco liberado en 24 horas, mientras que la forma de dosificación comercial proporciona casi el 100 % de liberación en 24 horas. El tiempo hasta obtenerse el 90 % de liberación del fármaco se puede modificar variando la formulación y otros componentes del dispositivo, y puede ser tan poco como de 4 horas, 6 horas, 8 horas, 10 horas, 12 horas, 16 horas o 20 horas, o de hasta aproximadamente 24 horas.

La velocidad de liberación del fármaco de la forma de dosificación se puede variar dependiendo del fármaco usado y de la dosis necesaria. Las velocidades de liberación pueden ser diferentes en diferentes partes del tracto GI, y se puede calcular la media de las velocidades de liberación durante el tiempo de tránsito a través del tracto GI (aproximadamente 8-24 h). Las velocidades de liberación medias típicas pueden variar sustancialmente. Para muchos fármacos, pueden variar de aproximadamente 0,01 a 500 mg/h, de 0,5 a 250 mg/h, de 0,75 a 100 mg/h, de 1,0 a 100 mg/h, de 2,0 a 100 mg/h, de 5 a 100 mg/h, de 10 a 100 mg/h, de 10 a 80 mg/h, de 20 a 50 mg/h o de aproximadamente 20 a 40 mg/h.

Las pautas de dosificación para el fármaco pueden ser determinadas por el médico de acuerdo con prácticas convencionales. Se pueden usar dosis de una vez al día o de dos veces al día (BID) para mantener un efecto clínico suficiente, por ejemplo, para mantener el alivio del dolor.

Una ventaja importante de las formas de dosificación desveladas en el presente documento es que tienen características que impiden un consumo excesivo y/o un riesgo reducido de mal uso. La forma de dosificación y la formulación contenida en la misma no son susceptibles al machacado, la transformación en polvos ni a la extracción usando etanol o agua. En concreto, SAIB es un líquido viscoso y, por tanto, las formulaciones que contienen SAIB evitan la posibilidad del machacado con el fin de la inhalación. Además, la formulación de la invención tiene la característica de ser resistentes a la extracción del fármaco usando etanol o agua, en comparación con una formulación en comprimido de un fármaco.

En ciertas realizaciones preferidas, el dispositivo de administración de fármacos se compone de una formulación de fármaco encapsulada dentro de un envase o de una cápsula, preferentemente biodegradable, tal como una cápsula o una cápsula gelatina ("gelcap"), en la que la cápsula está formada por una sustancia que se degrada o que se disocia cuando se expone a las condiciones presentes en el tracto gastrointestinal de un mamífero. Las cápsulas y las gelcap se conocen bien en la tecnología de administración de fármacos, y un experto podría seleccionar dicha cápsula como apropiada para la administración de un determinado fármaco. Una vez que la cápsula se ha disuelto o disociado de la formulación, en general, la formulación de la invención permanece intacta, especialmente para formulaciones hidrófobas, y pasa a través del tracto GI sin emulsificación ni fragmentación.

En ciertas realizaciones más específicas, la invención engloba una forma de dosificación oral que comprende la formulación contenida dentro de una cápsula biodegradable, en la que la cápsula se compone de una sustancia que se degrada cuando se expone a las condiciones presentes en el tracto gastrointestinal de un mamífero. En ciertas realizaciones, la cápsula comprende gelatina o polímeros sintéticos tales como hidroxietilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Las gelcap pueden ser de variedad dura o blanda. Las cápsulas de gelatina son adecuadas para la administración de formulaciones líquidas tales como vitamina E y aceite de hígado de bacalao. Las cápsulas de gelatina son estables en almacenamiento, pero una vez que se encuentran en el ambiente ácido del estómago (pH bajo, inferior a aproximadamente 4-5), la gelcap se disuelve durante un período de 10-15 minutos. En ciertas realizaciones, el dispositivo de administración de fármacos comprende además al menos un componente seleccionado del grupo que consiste en: lactato de etilo, triacetina, carbonato de propileno, glicofuroil, oleato de trietilo, miristato de isopropilo, acetato butirato de celulosa y derivados de los mismos.

El dispositivo de administración de fármacos administrado por vía oral de la invención comprende acetato isobutirato de sacarosa (SAIB) como el material vehículo HVLCM. El SAIB es un líquido muy viscoso no polimérico a una temperatura que varía de -80 °C a más de 100 °C, es un derivado de sacarosa completamente esterificado, a una proporción nominal de seis isobutiratos con respecto a dos acetatos (Figura 6). Es fabricado por Eastman Chemical Company como un éster mixto, y la mezcla resultante no cristaliza, sino que existe en forma de líquido muy viscoso. Se trata de una molécula hidrófoba, no cristalina, de bajo peso molecular que es insoluble en agua y tiene una viscosidad que varía con la temperatura. Por ejemplo, el SAIB puro presenta una viscosidad de aproximadamente de 2 millones de mPa.s (cP) a temperatura ambiente y aproximadamente de 600 mPa.s (cP) a 80 °C. El SAIB tiene una relación de viscosidad en solución única en tanto en cuanto las soluciones de SAIB en una serie de disolventes orgánicos es significativamente inferior a estos valores de viscosidad para el SAIB puro y, por tanto, las soluciones de disolvente orgánico y SAIB se vuelven capaces de ser procesadas usando equipos convencionales tales como mezcladoras, bombas líquidas y máquinas de producción de gelcap. El SAIB también tiene aplicaciones en la formulación y administración de fármacos, por ejemplo, como se describe en las patentes de Estados Unidos N°

5.747.058, 5.968.542, 6.413.536 y 6.498.153. En la presente invención, el SAIB se usa como el HVLCM, y puede estar presente en cantidades que varían significativamente. Por ejemplo, se pueden usar cantidades de al menos aproximadamente el 50, 60, 70, 80, 90, 95, 97, 98, 99, 99,5 y 99,9 % en peso. En los ejemplos, se describen diversas formulaciones que contienen SAIB.

5 Además, ciertas realizaciones del dispositivo de administración de fármacos desvelado permiten la administración oral de compuestos tales como proteínas, que normalmente no se considerarían administrables por vía oral de manera eficaz, porque la administración en composiciones orales convencionales probablemente provocaría la descomposición del principio activo por los ácidos o las enzimas del estómago.

10 Una realización de la invención se refiere a formas de dosificación de opioides adecuadas para la administración oral, incluyendo las que proporcionan cinéticas de liberación de fármaco deseables y/o limitan la probabilidad de un mal uso de los opioides de las formas de dosificación por parte de los pacientes u otros. En dicha realización, los opioides se pueden disolver o dispersar en los componentes de la formulación de la invención. Los compuestos de opioides adecuados que se pueden administrar de acuerdo con la invención incluyen, por ejemplo, los que se usan, en general, como analgésicos, narcóticos y/o anestésicos, e incluyen alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, apomorfina, apocodeína, bencilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, ciclazocina, ciclorfeno, ciprenorfina, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, dioxiafetil butirato, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidroximetilmorfinano, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metilmorfina, metopon, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, ohmefentanilo, opio, oxycodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfán, fenazocina, fenoperidina, folcodina, piminodina, piritramida, profeptazina, promedol, profadol, properidina, propiram, propoxifeno, remifentanilo, sufentanilo, tramadol, tilidina, naltrexona, naloxona, nalmefero, metilnaltrexona, yodometilato de naloxona, nalorfina, naloxonazina, nalida, nalmexona, nalbufina, dinicotinato de nalorfina, naltrindol (NTI), isotiocianato de naltrindol (NTII), naltriben (NTB), nor-binfaltorfimina (nor-BNI), β -funaltrexamina (b-FNA), BNTX, ciprodima, ICI-174,864, LY117413, MR2266, etorfina, DAMGO, CTOP, diprenorfina, naloxona benzoilhidrazona, bremazocina, etilceticiclazocina, U50,488, U69,593, espiradolina, DPDPE, [D-Ala²,Glu⁴]deltorfina, DSLET, Met-enkefalina, Leu-enkefalina, β -endorfina, dinorfina A, dinorfina B, a-neoendorfina o un opioide que tiene el mismo núcleo pentacíclico que nalmafeno, naltrexona, buprenorfina, levorfanol, meptazinol, pentazocina, dezocina, o sus sales o ésteres farmacológicamente activos.

35 Las formas de dosificación oral de estos opioides se pueden preparar simplemente mediante la mezcla de SAIB, un modificador de la reología, el formador de red, el agente activo, un disolvente y cualquier aditivo e introduciendo la mezcla resultante en una cápsula de gelatina. Las formulaciones alternativas pueden incluir la emulsificación de la mezcla en agua y la introducción de esta emulsión en la cápsula de gelatina, o el uso de una o más de las técnicas descritas en el presente documento para producir la forma de dosificación.

40 Las realizaciones preferidas de la presente invención proporcionan una forma de dosificación oral que se puede ingerir, barata, fácil de usar y eficaz que permite la liberación de fármaco sostenida, con cinética de liberación de fármaco favorable, mientras atraviesa el tracto gastrointestinal, y está sujeta en menor medida a un uso excesivo en comparación con las formas de dosificación de cápsulas y comprimidos actuales. La invención engloba un dispositivo de administración de fármacos oral de liberación controlada. Un dispositivo de administración de fármacos de la presente invención engloba una formulación de fármaco-SAIB que puede estar incluida en una cápsula de gelatina adecuada para la administración oral y que también incluye los siguientes componentes adicionales en la formulación para efectuar una cinética de administración de fármacos apropiada: disolventes, por ejemplo, lactato de etilo (EL) o triacetina, DMSO, carbonato de propileno, NMP, alcohol etílico, alcohol bencílico, glicofuroil; formadores de red: acetato butirato de celulosa (CAB 171-75, CAB 381-2 y CAB 381-20 administrado por Eastman Chemicals); modificadores de la reología: triglicérido caprílico/cáprico (Migliol 810) y otros plastificantes seleccionados entre miristato de isopropilo (IM o IPM), ftalato de dimetilo, oleato de etilo y benzoato de bencilo; opcionalmente, estabilizadores, por ejemplo, antioxidantes tales como citrato sódico, palmitato de ascorilo y galato de propilo. Un ejemplo específico de una formulación para su uso en el dispositivo de administración de fármacos de la invención contiene base libre de oxycodona y/o sal de clorhidrato, SAIB, lactato de etilo, miristato de isopropilo y CAB. Una realización ilustrativa, usada por los inventores para producir los datos desvelados en el presente documento, se formula de la siguiente manera: base libre de oxycodona, 10 mg por gelcap, SAIB al 65 %, lactato de etilo al 27 %, miristato de isopropilo al 3 % y CAB 381-20 al 5 % (todos los porcentajes son porcentajes en peso). Dicha formulación se dispone en una gelcap blanda.

60 La forma de dosificación de la invención puede comprender uno o más fármacos. La cantidad de fármaco/s y los porcentajes de componentes en la formulación pueden variar. Las cantidades medias típicas pueden variar sustancialmente. Para muchos fármacos, pueden variar de aproximadamente 0,1 mg a 1.000 mg o de aproximadamente 1 mg a 500 mg o de aproximadamente 2 mg a 250 mg o de aproximadamente 2 mg a 150 mg o de aproximadamente 5 mg a 100 mg o de aproximadamente 5 mg a 50 mg. La cantidad exacta de fármaco deseado se puede determinar mediante métodos habituales muy conocidos en el campo farmacológico, y dependerá del tipo de fármaco, y de la farmacocinética y la farmacodinámica de dicho fármaco.

El porcentaje en peso de SAIB puede variar dependiendo de las características de la forma de dosificación deseada, y se puede incluir, por ejemplo, del aproximadamente 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 99 %, 99,5 % al aproximadamente 100 %. Las formulaciones ilustrativas desveladas en el presente documento contienen el 99 %, 71 %, 70 %, 65 %, 63 %, 61,6 %, 59 %, 50 %, 40 %, 30 %, 20 % o incluso cantidades inferiores de SAIB. Se puede variar el contenido de SAIB para modificar la viscosidad u otras propiedades reológicas de la formulación y para modificar la velocidad a la que se administra el fármaco. Usando la información presentada en el presente documento, los expertos en la materia podrían modificar el contenido de SAIB de la formulación para adaptarlo a diversos fármacos de hidrofobicidad o hidrofiliidad diferente, y determinar la velocidad óptima de liberación de fármaco de la formulación.

La forma de dosificación de la invención comprende uno o más disolventes. El porcentaje en peso del/de los disolvente/s (tales como EL) puede variar dependiendo de las características de la forma de dosificación deseada, y puede ser, por ejemplo, del aproximadamente 0 % al aproximadamente 60 % o del aproximadamente 20 % al aproximadamente 50 % o del aproximadamente 25 % al aproximadamente 48 %. Las formulaciones ilustrativas desveladas en el presente documento incluyen aquellas con el 48 %, 45 %, 36,3 %, 31,4 %, 29,5 %, 29 %, 27 % y 23 % de EL. De nuevo, usando la información presentada en el presente documento, el experto en la materia podría ajustar el porcentaje de disolvente y determinar la cantidad óptima necesaria para administrar un determinado fármaco. Se puede usar más de un disolvente en una formulación de SAIB.

La forma de dosificación de la invención comprende uno o más modificadores de la reología especificados. El porcentaje en peso de modificador/es de la reología puede variar dependiendo de las características de la forma de dosificación deseada, y puede variar, por ejemplo, del aproximadamente 0,1 % al aproximadamente 10 % o del aproximadamente 0,5 % al aproximadamente 5 % o del aproximadamente 1 % al aproximadamente el 4 %. Las formulaciones ilustrativas desveladas en el presente documento incluyen aquellas con el 3,5 %, 3 % y 1 % y 0 % de IM. Usando la información presentada en el presente documento, el experto en la materia podría ajustar el porcentaje de viscosidad de la formulación u otro modificador de la reología, y determinar la cantidad óptima necesaria para la administración de un determinado fármaco. Se puede usar más de un modificador de la reología en una formulación de SAIB.

El porcentaje en peso de formador/es de red puede variar dependiendo de las características de la forma de dosificación deseada, y puede ser, por ejemplo, del aproximadamente 20 % o del aproximadamente 0,1 % al aproximadamente 10 % o del aproximadamente 0,5 % al aproximadamente 9 % o del aproximadamente 1 % al aproximadamente 8,6 %. Las formulaciones ilustrativas desveladas en el presente documento incluyen aquellas con el 8,6 %, 7,8 %, 5 %, 4,5 %, 3 %, 2,1 %, 2 %, 1 %, 0,5 % y 0 % de CAB. Se pueden usar diferentes tipos de CAB (por ejemplo, CAB 381-20, CAB 381-2 y CAB 171-15) para influir en las características de liberación de fármaco deseadas. De nuevo, usando la información presentada en el presente documento, el experto en la materia podría ajustar el porcentaje del formador de red y determinar la cantidad óptima necesaria para administrar un fármaco en particular. Se puede usar más de un formador de red en una formulación de SAIB.

Las formulaciones de la invención pueden usar acetato butirato de celulosa de contenido variable de acetilo y butirilo tales como CAB 381-20, CAB 381-2 y CAB 171-15. El CAB permite la formación *in situ* de una microrred dentro de la formulación de SAIB-fármaco. Aún sin el deseo de quedar limitados a teoría alguna, parece que el mecanismo de formación de la microrred parece deberse, en parte, a la inversión de fase (por ejemplo, cambio en T_g) de formadores de red. Es decir, cuando las formulaciones de SAIB que contienen el tipo de CAB especificado de formador de red (por ejemplo, CAB 381-20) se exponen a o se sumergen en ambientes acuosos tales como el tracto gastrointestinal (GI) de los mamíferos, los formadores de red previamente disueltos en formulaciones de SAIB precipitarán como resultado de la migración del agua y otros componentes líquidos disponibles biológicamente, lo que dará como resultado un proceso de precipitación polimérica y la producción de redes poliméricas dentro del dispositivo de administración de fármacos. La formación de microrredes comenzará en la superficie de la masa de la formulación y la red polimérica se propagará gradualmente hacia el centro de la masa de la formulación, lo que producirá un aumento progresivo de la viscosidad de formulación de SAIB *in situ*.

Junto con los formadores de red, los disolventes tales como el lactato de etilo y los modificadores de la reología tales como miristato de isopropilo, cuando se formulan en SAIB, parecen conferir una serie de características inesperadas a las formulaciones de SAIB. Las características incluyen características reológicas (por ejemplo, viscosidad), cinética de liberación de fármacos y características que impiden un consumo excesivo.

Se descubrió que las velocidades de liberación de fármaco en los períodos de tiempo tempranos y/o tardíos aumentaron al aumentar el contenido de los polímeros de formación de red en presencia de concentraciones variables del lactato de etilo y el miristato de isopropilo. Sin embargo, los efectos del lactato de etilo (EL) variaron y, por ejemplo, durante períodos de tiempo tempranos (0-6 horas), el aumento de la concentración de EL aumentó la velocidad de liberación de fármaco, mientras que en períodos de tiempo tardíos (de 6 a 24 horas), la velocidad de liberación de fármaco se redujo al aumentar la concentración de EL. También, en particular, la capacidad de extracción de las formulaciones de SAIB y fármaco usando soluciones de etanol se redujo sistemáticamente al añadir los polímeros de CAB especificados independientemente de las concentraciones de lactato de etilo y del

miristato de isopropilo.

Además, se descubrió que la adición del polímero de CAB especificado a las formulaciones de SAIB aumentó de manera constante la viscosidad de las formulaciones de SAIB antes y después de la inmersión en medio acuoso a 37 °C. Sin embargo, se descubrió que la adición de otros componentes, es decir, de lactato de etilo y miristato de isopropilo, redujo la viscosidad antes de la inmersión en agua, pero aumentó la viscosidad después de la inmersión en agua. Dichas observaciones no eran de esperar basándose en el conocimiento previo de los disolventes y los plastificantes en las formulaciones de SAIB y fármaco.

La presente invención permite el ajuste de una serie de características de funcionamiento de las formulaciones de SAIB mediante el ajuste de las proporciones de cada ingrediente de la formulación tales como disolventes, modificadores de la reología y formadores de red, incluyendo la optimización de los mismos. La presente invención también desvela nuevas y sorprendentes interrelaciones entre los ingredientes de formulación, que producen una reología de formulación, cinética de liberación de fármaco, velocidad y grado de absorción del fármaco *in vivo* no evidentes y únicos y/o características deseables para impedir el consumo excesivo incluyendo capacidad de extracción reducida del fármaco, por ejemplo, mediante soluciones alcohólicas o acuosas.

La invención proporciona una forma de dosificación que reduce o elimina el consumo excesivo de fármacos en la que la vía del consumo excesivo puede incluir, por ejemplo, medios esnifables, inhalables, intravenosos, sublinguales, bucales, subcutáneos, percutáneos, vaginales, rectales o intraoculares. La forma de dosificación presente tiene varias características importantes para impedir el consumo excesivo: no se puede machacar (para inhalación nasal excesiva) y proporciona una formulación, por ejemplo, que dificulta mucho la extracción en alcohol o la extracción en agua del fármaco, generando una baja producción del fármaco.

Las formas de dosificación de la invención muestran cinéticas de liberación de fármaco inesperadamente favorables. Por ejemplo, la formulación de SAIB/oxicodona proporciona mejores parámetros farmacocinéticos tales como un $T_{máx}$ más corto, $C_{máx}$ y AUC (área bajo la curva) superiores y/o equivalentes y mejor biodisponibilidad del fármaco en comparación con una formulación que se comercialice actualmente (por ejemplo, OxyContin®).

Otra propiedad inesperadamente favorable de la formulación de la invención es que el bolo de la formulación parece permanecer sustancialmente intacto a medida que pasa por el tracto GI. Por ejemplo, la formulación basada en SAIB se libera de la cápsula de gelatina cuando la cápsula se disuelve, pero el bolo de la formulación por sí mismo no se emulsiona cuando pasa por el estómago, el intestino o el colon a pesar de que se cree que se amasa o se deforma por la motilidad GI (movimiento peristáltico). Sin el deseo de quedar limitados por la teoría, se cree que la renovación de la superficie se produce mediante la renovación relativamente constante de la concentración de fármaco superficial mediante la difusión del fármaco desde el interior del bolo, y mediante la deformación y el replegamiento de la superficie o mediante alguna combinación de estos mecanismos.

En una realización particular, la invención proporciona una forma de dosificación oral que comprende una formulación contenida en una cápsula biodegradable, en la que la formulación comprende el fármaco SAIB, un modificador de la reología, el formador de red y un disolvente, y en la que la cápsula se compone de una sustancia que se degrada cuando se expone a las condiciones presentes en el tracto gastrointestinal de un mamífero. En realizaciones preferidas, la cápsula se puede fabricar con gelatina o polímeros sintéticos. En realizaciones particulares, el fármaco puede ser un opioide tal como oxicodeona. Se puede observar que las cinéticas de liberación de fármacos de las formas de dosificación que tienen diversas formulaciones incorporadas son tanto inesperadas como favorables para la administración de fármacos tales como la oxicodeona.

Preparación de formulaciones

Se presenta un método de preparación de una formulación ilustrativa de la invención, usando SAIB como el HVLCM. Se pueden preparar otras formulaciones de SAIB mediante la variación de dicho método. Las proporciones se refieren a proporciones de porcentaje de peso para SAIB/lactato de etilo/miristato de isopropilo/CAB 381-20, respectivamente.

Se prepara una formulación que comprende SAIB/EL/IPM/CAB (65:27:3:5) de la siguiente manera: se dispuso una cantidad apropiada de lactato de etilo en un vaso de precipitados y, mientras que se agitaba lentamente, se añadieron CAB e IPM (varilla de agitación en placa de agitación); se dejó que se convirtiera totalmente en una solución (varilla de agitación en placa de agitación) - se dejó la mezcla resultante a 37 °C durante 3 días; se añadió SAIB caliente (80 °C) (agitado a mano, después se dispuso en la placa de agitación) - la mezcla 65:27:3:5 se dejó durante un período de aproximadamente 48 h a 37 °C; se calentó la mezcla hasta 70 °C durante ~2 horas y se homogeneizó con una sonda de 20 mm a aproximadamente 4.000 rpm durante 20-30 segundos; se añadió base de oxicodeona (a 9 mg/g) y se calentó la mezcla hasta 70 °C durante 1 h, después se dejó durante una noche. Se volvió a calentar la mezcla hasta 70 °C para rellenar gelcap blandas usando una aguja hipodérmica y la jeringa correspondiente.

Formulaciones, viscosidad y disolución (Tabla 1)

La Tabla 1 presenta los datos de viscosidad y disolución para diversas formulaciones. Los valores de viscosidad se determinaron a 26 °C y 37 °C ($\pm 0,1$ a $0,3$ °C) usando los modelos de los reómetros digitales Brookfield LV DV III y HDBV y el cono CPE 52 (n = 1 ea). El contenido de oxycodona varió de 9 a 12 mg por gelcap en formulaciones de SAIB (lote N° X03502 solo contiene SAIB y oxycodona).

5 Además de las composiciones de las formulaciones de SAIB, la Tabla 1 también muestra la viscosidad a 37 °C para las formulaciones, tanto antes como después de la inmersión en agua a 37 °C durante 6 horas (la columna marcada como "placebo - H₂O" se refiere a la viscosidad de la solución antes de la inmersión en agua, y la columna marcada como "placebo + H₂O" se refiere a la viscosidad de la solución después de la inmersión en agua). Las condiciones de 37 °C y la inmersión en agua pretendían simular las condiciones *in vivo*.

La Tabla 1 también muestra la cantidad acumulativa de oxycodona liberada (mg) durante dos períodos separados. Un período es de 0 a 6 horas y el otro de 6 a 24 horas.

15 Se analizó la información de la Tabla 1 y se obtuvieron las siguientes ecuaciones semiempíricas (véanse las ecuaciones 1-3). Las ecuaciones 1-3 se obtuvieron de la información de la Tabla 1 para las formulaciones de gelcap de oxycodona y SAIB X03511 a X03518 (8 formulaciones diferentes).

20 La ecuación 1 demuestra que la velocidad de disolución del fármaco desde intervalos de tiempo de 0-6 horas aumenta al aumentar las concentraciones de polímeros de EL, IPM y CAB (la confianza estadística es alta, r = 0,9).

La ecuación 2 muestra que la velocidad de disolución del fármaco de 6-24 horas aumenta al aumentar IPM y CAB, pero se reduce al aumentar EL.

25 La ecuación 3 muestra que la velocidad de disolución de fármaco de 0 a 24 horas aumenta al aumentar EL, IPM y CAB.

30 Los resultados expresados en las ecuaciones 1-3 son inesperados. Cabría esperar que el aumento de CAB redujera la velocidad de disolución. En lugar de aumentar CAB, lo que parece es que aumenta la velocidad de disolución en presencia de EL e IPM. Además, el papel de EL cambia dependiendo de los intervalos de tiempo de interés.

35 Las ecuaciones 4-5 se calcularon usando valores de viscosidad de la formulación antes de la inmersión en agua a 37 °C durante 6 horas. Como se puede ver en las ecuaciones 4-5, el coeficiente de correlación es excelente ($r^2 = 0,93$ a $0,96$). Ambas ecuaciones predicen que la viscosidad aumentará al aumentar CAB, mientras que la viscosidad disminuirá al aumentar EL e IPM. Esto era de esperar basándose en las teorías de la reología de soluciones.

40 Las ecuaciones 6-7 se obtuvieron de los valores de viscosidad de la formulación tras la inmersión en agua a 37 °C durante 5 horas. Como se puede ver en estas ecuaciones, según lo esperado, el aumento de CAB aumenta la viscosidad tras la inmersión en agua. Sin embargo, las ecuaciones 6 y 7 predicen que el aumento de EL aumenta la viscosidad de inmersión. Esto no era de esperar. Cabría esperar que el efecto de aumentar EL en la viscosidad de inmersión sería la reducción de la viscosidad.

45 La Tabla 1 presenta datos para la formulación de oxycodona y SAIB X03502 (solo a modo de referencia). X03502 no contenía ningún ingrediente de formulación (SAIB puro), pero administró una cantidad significativa de oxycodona durante el ensayo de disolución (0,42 mg durante 0-6 horas y 0,65 mg durante 6-24 horas). Como se puede observar por los datos de viscosidad *in situ* (51.200 mPa.s [cP]), que se reducen significativamente *in situ*, se liberó oxycodona a una velocidad baja pero con un buen mecanismo de control de la velocidad.

50 La Tabla 1 también muestra una serie de otras formulaciones interesantes. Por ejemplo, X03503 (solo a modo de referencia) (SAIB/IPM 99/1), que muestra un efecto importante de modificación de la reología de IPM al 1 %, mostró velocidad de administración de fármacos más alta en comparación con formulación de SAIB puro.

55 Además, la Tabla 1 presenta formulaciones de SAIB que contienen CAB 171-15. Como se puede observar en las formulaciones X03505 a X03508 (solo a modo de referencia), las viscosidades antes y después de la inmersión en agua son bastante significativamente diferentes de las formulaciones que contienen CAB 381-20BP. Como resultado de ello, las formulaciones de oxycodona y SAIB que contienen CAB 171-15 presentaron cinéticas de liberación de oxycodona significativamente diferentes de las que contenían un porcentaje en peso equivalente de CAB 381-20.

60 A continuación, se presentan las ecuaciones semiempíricas que se dedujeron de los datos experimentales de la disolución. Las ecuaciones se pueden usar para calcular la disolución y la extracción de base libre de oxycodona, y la viscosidad de soluciones de SAIB de placebo antes y después de la inmersión en agua a 37 °C durante 5 horas.

1. Disolución de fármaco con % en peso variable de los componentes

65 Se midió la disolución de fármaco acumulativa en función del porcentaje en peso de EL, IPM y CAB 381-20BP. Se muestran ocho formulaciones de oxycodona y SAIB con los datos de disolución *in vitro* correspondientes. Las

formulaciones se usaron en estudios farmacocinéticos en perros de GLP y no GLP. Lotes X03511 a X03518 (n = 8).

Para las siguientes ecuaciones Y = cantidades acumulativas de fármaco disuelto (mg) o extraído (% de peso) y x1, x2 y x3 son los porcentajes en peso de EL, IPM y CAB 381-20BP, respectivamente.

- 5 a. Intervalo de tiempo de 0 a 6 h.

$$\frac{1}{Y_1} = 3,02 - 0,15\sqrt{x_1} - 0,5\sqrt{x_2} - 0,37\sqrt{x_3} : r^2 = 0,9$$

1)

- 10 b. Intervalo de tiempo de 6-24 h.

$$\frac{1}{Y_2} = 1,59 + 0,054\sqrt{x_1} - 0,355\sqrt{x_2} - 0,41\sqrt{x_3} : r^2 = 0,95$$

2)

- 15 c. Intervalo de tiempo de 0-24 h.

$$\frac{1}{Y_3} = 1,05 - 0,002\sqrt{x_1} - 0,21(\sqrt{x_2} + \sqrt{x_3}) : r^2 = 0,93$$

3)

2. Viscosidad de soluciones placebo de SAIB a 37 °C, antes y después de la inmersión en agua.

- 20 (a) Para dichas soluciones placebo de SAIB que contienen CAB 381-20BP (n = 13) antes de la inmersión en agua a 37 °C:

$$Z = 3359,02 - 192,26 x_1 - 227,88 x_2 + 1240,29 x_3 : : r^2 = 0,93 \text{ (Ecuación 4)}$$

Correlación alternativa

$$\ln Z = 8,47 - 0,1x_1 - 0,137x_2 + 0,585x_3 : : r^2 = 0,96 \text{ (Ecuación 5)}$$

- 25 (b) Para soluciones placebo de SAIB que contienen CAB 381-20BP (n = 13) tras la inmersión en agua a 37 °C durante 5 horas:

$$\ln Z_1 = 3,8 + 0,056x_1 - 0,00911x_2 + 1,02x_3 : : r^2 = 0,96 \text{ (Ecuación 6)}$$

La correlación alternativa es:

$$Z_1 = - 42327,04 + 292,95x_1 + 405,64 x_2 + 12173,84x_3 : : r^2 = 0,8 \text{ (Ecuación 7)}$$

- 30 Donde Z y Z1 son la viscosidad (mPa.s) de dichas soluciones placebo de SAIB antes y después de la inmersión en agua a 37 °C durante 5 horas.

- 35 Las ecuaciones anteriores y la ecuación 8, dadas a continuación, obtenidas con respecto a un fármaco ilustrativo (oxicodona) permiten formular formas de dosificación en las que se pueden variar y optimizar en cualquier grado el impedimento del consumo excesivo y la cinética de liberación de fármaco, así como otras características. Es posible desarrollar ecuaciones similares con respecto a otros fármacos ilustrativos.

40

Tabla 1: Características reológicas y propiedades de liberación de fármaco *in vitro* de formulaciones de SAIB y oxycodona

Lote N°	Composición (% en peso)	Viscosidad (mPa.s) a 37 °C		Propiedades de disolución (mg de fármaco liberado durante 0-6 y 6-24 h)	
		Placebo - H ₂ O	Placebo +H ₂ O	Σ 0-6 h (mg)	Σ 6-24 h (mg)
† X03502	SAIB (100)	137,000	51,200	0,42	0,65
† X03503	SAIB/IPM (99/1)	79,773	33,338	0,63	0,78
† X03504	SAIB/EL/CAB 171-20 (50/48/2)				
† X03505	SAIB/EL/CAB 171-15 (50/45/5)	2,046	1,14 x 10 ⁶	2,82	3,53
† X03506	SAIB/EL/CAB 171-15 (70/27/3)	1,618-2,670	5,270-9,380	1,09/1,45	2,33/2,27
† X03507	SAIB/EL/CAB 170-15 (61,6/36,3/2,1)	325	-		
† X03508	SAIB/EL/CAB 171-15 (70/29,5/0,5)	48	262	1,21	2,76
X03511	SAIB/EL/IPM/CAB 381-20BP (59/31,4/1/8,6)	6,296	120e3	1,7	3,1
X03512	SAIB/EL/IPM/CAB 381-20BP (59,8/31,4/1/7,8)	35,720	346,000	1,42	2,4
X03513	SAIB/EL/IPM/CAB 381-20BP (71/23/1/5)	3,274	4,092	1,02	1,14
X03514	SAIB/EL/IPM/CAB 381-20BP (65/27/3,5/4,5)	2,892	14,349	1,61	2,83
X03515	SAIB/EL/IPM/CAB 381-20BP (65/27/3/5)	4,040-7,010	31,221-30,427	1,7	2,74
X03516	SAIB/EL/IPM/CAB 381-208P (63/29/3/5)	2,920	38,000	2,11	3,1
X03517	SAIB/EL/IPM/CAB 381-20BP (63/29/3,5/4,5)	875	5,300	1,97	2,84
X03518	SAIB/EL/IPM/CAB 381-20BP (65/27/3/5)	4,040-7,010	31,221-30,427	2	3,1
† X03520	SAIB/EL/CAB 171-15 (70/27/3)	1,618-2,670	5,270-9,380	1,64	2,5

† = solo de referencia

Tabla 2: CAB ilustrativos

Tipos de CAB (administrados por Eastman Chemicals)	Contenido de butirilo (%)	Contenido de acetilo (%)	Contenido de hidroxilo (%)	Punto de fusión (°C)	Temperatura de transición vítrea (°C)	Peso molecular (N° medio)
171-15	17	29,5	1,5	127-40	NA	NA
381-2	36-38	13,5-14,5	1,3-1,7	171-185	130-133	40.000
381-20	36	15,5	0,8	185-196	128	66.000-83.000

5

Medida de las velocidades de disolución de fármaco en solución de pH bajo (FIG. 6)

Se introdujo una gelcap blanda que contenía una de varias formulaciones de SAIB y oxycodona en un vaso de precipitados de vidrio convencional con un mecanismo agitador (según lo definido por el Aparato II de la Farmacopea de Estados Unidos; analizador de la disolución VK 7000 USP II). Se introdujeron 900 ml de solución de HCl 0,1 N a 37 °C en el vaso de precipitados y se agitó la solución a 50 rpm durante 2 horas. Durante dicho período, la gelcap se disolvió, y se expuso la formulación de SAIB y fármaco a la solución de pH bajo, comenzando la disolución de la oxycodona. Se tomó una serie de muestras de 1 ml y se determinó la concentración de oxycodona mediante HPLC (Bomba serie 200 LC de Perkin Elmer, o equivalente; detector de UV, detector de red de diodos 235C de Perkin Elmer, o equivalente). Después de la etapa de disolución inicial, se modificó el contenido del vaso de precipitados para ajustar el pH de 1 a 6,8 añadiendo tampón de fosfato sódico. Se mantuvo la temperatura a 37 °C y la disolución del fármaco continuó durante 22 horas más. Se tomaron muestras adicionales de 1 ml en varios puntos temporales y se determinó la concentración de oxycodona por HPLC. Se calculó el porcentaje acumulativo de oxycodona disuelto en el medio para cada intervalo de tiempo y se representó un gráfico (FIG. 6).

20

La Figura 6 muestra los datos obtenidos en un experimento de disolución de fármaco. El gráfico muestra los datos

de una formulación de SAIB y fármaco en una gelcap blanda (puntos de datos de forma cuadrada) en comparación con un comprimido de oxycodona comercial (OxyContin®) (puntos de datos de forma de diamante) que se usaron como una referencia. El eje y representa el porcentaje acumulativo de oxycodona liberada y el eje x representa el tiempo (h).

5 La formulación de SAIB y oxycodona de la Figura 6 contenía los siguientes porcentajes en peso de ingredientes: base libre de oxycodona 10 mg por gelcap, SAIB al 65 %, lactato de etilo al 27 %, miristato de isopropilo al 3 % y CAB 381-20 al 5 %. El producto de oxycodona comercial contenía 80 mg de oxycodona. Se ensayó una serie de otras formulaciones de gelcap de SAIB y oxycodona para la disolución de fármaco, y los resultados se dan en la Tabla 1.

10 Como es evidente según lo desprendido de la Figura 6, el comprimido de oxycodona comercial mostró una gran descarga rápida inicial de liberación de oxycodona, administrándose casi el 50 % en el transcurso de la primera hora y el 80 % en un período de seis horas. La liberación de fármaco tras la descarga rápida fue lenta en comparación con la descarga rápida inicial. Por otro lado, la formulación de SAIB y oxycodona no mostró un efecto de descarga rápida y presentó una liberación más controlada y prolongada del fármaco durante todo el período de ensayo.

Extracción de fármaco en etanol

20 Una característica importante de la invención es que las formulaciones se pueden preparar de modo que la extracción de fármaco de las formulaciones usando la extracción en etanol tradicional (tradicionalmente usada por los que hacen un uso excesivo de los fármacos) es mucho menos eficaz que en el caso de las formulaciones en comprimidos y cápsulas de la química anterior.

25 Las FIG 1-4 son gráficos que muestran los resultados de un estudio de impedimento del consumo excesivo. El objetivo era determinar la cantidad de oxycodona que se extraería de una forma de dosificación que comprendía una formulación de SAIB y oxycodona en una gelcap blanda usando una extracción en alcohol simple, como la usada por aquellos que consumen de manera excesiva los fármacos. Las unidades de los gráficos son el porcentaje de liberación acumulativa frente al tiempo (min).

30 El método usado para producir datos para el estudio de impedimento del consumo excesivo fue el siguiente. Se relleno cada gelcap blanda con 0,75 ml de formulación y se introdujo en 18 ml de HCl 0,1 N en un frasco ámbar de 60 ml, y se agitó a 240 rpm en un agitador orbital durante 30 minutos. Tras 30 minutos, se añadieron 12 ml de etanol de 200° (contenido alcohólico de 200) a cada frasco. Se agitaron las soluciones a mano y se tomó una muestra de 1 ml de cada frasco a T = 0. Se volvieron a colocar las soluciones en el agitador orbital para seguir agitando a 35 240 rpm. Se tomaron muestras de 1 ml después de 10, 20, 30, 40, 60 y 180 minutos de agitación adicional de cada frasco. Se representaron los resultados en una escala lineal de liberación acumulativa (%) frente al tiempo (min).

40 La FIG. 1 muestra el porcentaje de las cantidades acumulativas de fármaco extraído en porcentaje de carga de fármaco inicial en las formulaciones de SAIB frente al tiempo (min) para 9 formulaciones. Cada formulación contiene 12 mg/ml de oxycodona. Los números ID de formulación y las proporciones de los componentes de las formulaciones se muestran en la clave. Las proporciones (porcentaje en peso) de cada ingrediente corresponden a, SAIB:EL:IM:CAB.

45 De los datos presentados en la Figura 1, se puede ver que todos los ingredientes y sus proporciones afectan a la capacidad de extracción de fármaco. Usando un análisis de regresión, la siguiente ecuación empírica se refiere al porcentaje acumulativo de fármaco extraído en función del porcentaje en peso de cada ingrediente.

50 $\ln \text{Cum \%} = 4,04 + 0,0132 \times 1 + 0,0518 \times 2 - 0,1994 \times 3$; $r^2 = 0,75$ (ecuación 8), donde Cum % indica el porcentaje acumulativo de fármacos extraído durante el intervalo de tiempo completo, y x1, x2 y x3 son los porcentajes en peso de EL, IPM y CAB 381-20. Como se puede ver, el porcentaje en peso de fármaco que se extrajo mediante la solución en alcohol descrita anteriormente se redujo con el aumento de CAB 381-20 (véanse las formulaciones 256-62-02, 256-62-04, 256-62-06 y 256-62-08). Sin embargo, no era evidente que la adición del conocido modificador de la reología, IPM, añadido a las formulaciones que contenían el 4 % en peso de CAB 381-20, no afectó a la extracción en alcohol del fármaco, como se demuestra mediante la formulación 256-62-16. Esto se contradice con el sentido común de la técnica de las formulaciones farmacéuticas. Es decir, hubiera cabido esperar que IPM, que es un modificador de la reología de SAIB, diluyera las formulaciones de SAIB y facilitara la extracción del fármaco, pero no fue así. También se descubrió que cuando el contenido de CAB era del 3 % en peso como en la formulación 256-62-12, la adición del 3 % en peso de IPM aumentó significativamente la capacidad de extracción del fármaco mediante solución en alcohol frente a las formulaciones que no contenían IPM tales como la formulación 256-62-04. Por lo tanto, se concluyó que la baja capacidad de extracción de fármaco de las formulaciones de SAIB con un alcohol se puede producir no solo debido al porcentaje en peso óptimo de CAB, sino también debido a la proporción óptima entre CAB e IPM.

65 La FIG. 2 muestra el porcentaje acumulativo de base libre de oxycodona extraída mediante alcohol frente al tiempo (min) para 4 formulaciones. Se rellenaron las gelcap blandas con cada formulación. Cada gelcap contenía 12 mg/ml de base libre de oxycodona.

En dicho experimento, se evaluaron los efectos de diferentes proporciones de IPM con respecto a CAB para la capacidad de extracción de fármaco de las formulaciones de SAIB en alcohol. La proporción varió de 0,25 a 0,78. Para el intervalo dado de proporciones, se descubrió de manera inesperada que el aumento de los contenidos de lactato de etilo, miristato de isopropilo y CAB de manera coordinada redujo la capacidad de extracción del fármaco en solución alcohólica. A partir de dicho experimento, se descubrió que IPM y CAB eran intercambiables recíprocamente de manera cuantitativa, de modo que el aumento de un componente y la reducción del otro en el mismo porcentaje en peso produjeron una formulación con propiedades reológicas invariables. Dicho descubrimiento es particularmente sorprendente a la luz del hecho de que IPM es un modificador de la reología que hace que las formulaciones de SAIB se diluyan (sean menos viscosas), mientras que se supone que CAB las vuelve más consistentes y menos deformables. Por lo tanto, no era de esperar que el aumento de IPM fuera a tener el mismo efecto que el aumento de CAB.

La FIG. 3 muestra el porcentaje acumulativo de fármaco extraído en solución alcohólica de diversas formulaciones de SAIB frente al tiempo (min) para 4 formulaciones. Cada formulación contiene 12 mg/ml de oxicodona. Estas formulaciones tuvieron proporciones de IPM con respecto a CAB que variaron de 0,6 a 0,78 y un contenido calibrado de lactato de etilo que variaba del 27-29 % en peso. La figura demuestra que al final del experimento de extracción de 180 min, el porcentaje extraído fue aproximadamente igual para las 4 formulaciones. Sin embargo, al final de los primeros 60 minutos, se descubrió que el porcentaje de fármaco extraído fue superior con las formulaciones que contenían cantidades mayores de lactato de etilo. También se descubrió que un aumento sumamente bajo del contenido de lactato de etilo condujo a un gran aumento de la extracción del fármaco.

La FIG. 4 muestra el porcentaje acumulativo de fármaco extraído en alcohol frente al tiempo (min) para 3 formulaciones. Cada formulación contiene 9 mg/ml de oxicodona. Dicho experimento demostró que el lactato de etilo tiene una mayor influencia en la capacidad de extracción del fármaco en alcohol que el CAB, en un factor de más del doble. Este fue otro descubrimiento inesperado, dado que hubiera sido razonable creer que el CAB es un agente formador de red/matriz sumamente eficaz.

Extracción de fármaco en agua

Se realizó otro experimento para determinar el grado al que la formulación de la invención poseía características de impedimento del consumo excesivo, en concreto, para determinar la capacidad de extracción de la oxicodona en agua. Por lo general, la persona que consume de manera excesiva el fármaco puede machacar y triturar un comprimido de oxicodona y disolverlo en agua para extraer el fármaco en una solución acuosa para inyección. En el presente experimento, la forma de dosificación experimental era una gelcap de SAIB y oxicodona con una formulación de SAIB:EL:IPM:CAB a una proporción de 67:26:3:4, contenida en una cápsula de gelatina blanda y que contenía 9 mg del fármaco (base libre de oxicodona). La forma de dosificación de control usada fue 9 mg de comprimido de Oxycontin[®]. Se machacó cada forma de dosificación con un mortero, y se molió y se trituró en 5 ml de agua. A continuación, se filtró la solución/suspensión resultante a través de un filtro de 0,45 micrómetros en un matraz y se diluyó a 50 ml con agua. Después, se cuantificó la concentración de oxicodona mediante HPLC. Los resultados fueron los siguientes: para el control (comprimidos de OxyContin[®]), se extrajo el 100 % de oxicodona del comprimido machacado en agua. Para la formulación de SAIB experimental, se extrajo solo aproximadamente el 21 % de oxicodona en agua. Esto muestra que la presente formulación tiene importantes características de impedimento del consumo excesivo de fármaco en comparación con el comprimido de Oxycontin[®], porque el fármaco no se puede extraer de manera eficaz en agua.

Tratamiento físico

Otro posible método de consumo excesivo de fármacos consiste en reducir la temperatura y machacar de manera mecánica una formulación del fármaco para producir un polvo que se pueda inhalar después o disolver en una solución para inyección. Se realizó un experimento para determinar las características de la presente formulación, en concreto, con respecto a la reducción de la temperatura y el machado. En dicho procedimiento, se introdujo la formulación en un congelador de laboratorio a -80 °C durante 8 horas, tras lo que se golpeó bruscamente con un martillo. Una formulación comprendía el 100 % de SAIB, una formulación comprendía SAIB más un disolvente (EL al 26 %) y una formulación era la formulación de SAIB:EL:IPM:CAB a una proporción de 67:26:3:4 y base libre de oxicodona (véase anteriormente). Para la primera formulación (SAIB al 100 %), los resultados fueron los siguientes: en un periodo de aproximadamente 45 segundos después de machacarse, se descongelaron los fragmentos y volvieron al estado de un líquido de alta viscosidad. Se conservó la estructura de la matriz de liberación controlada de la formulación. Para la segunda formulación (SAIB + disolvente): en un periodo de aproximadamente 30 segundos después de machacarse, la masa de formulación parecía altamente viscosa y pegajosa, y no se rompió en fragmentos diferenciados. De nuevo, se conservó la estructura de matriz de liberación controlada. Para la formulación PTI-821: en un periodo de aproximadamente 30 segundos después de machacarse, la formulación resultó ser muy viscosa y pegajosa, y no se fracturó en fragmentos. Una vez más, se conservó la estructura de matriz de liberación controlada. Por consiguiente, el intento de consumo excesivo mediante la reducción de la temperatura y el machacado no produciría una forma de fármaco que se pudiera consumir de manera excesiva fácilmente. Véanse las Figuras 7-9.

Comentarios adicionales

5 Se descubrió que las formulaciones de SAIB óptimas, que presentan perfiles farmacocinéticos deseables, deben poseer las siguientes características de viscosidad: la viscosidad de solución de SAIB a 37 °C debería estar en el intervalo de 1.000-30.000 mPa.s (1.000-30.000 cP). Además, las formulaciones de SAIB tras la inmersión en agua a 37 °C o tampón acuoso (pH 1-10) durante 4-5 horas deberían tener óptimamente una viscosidad a 37 °C que variara de 3.000-50.000 mPa.s (3.000-50.000 cP).

10 Aunque una serie de los ejemplos proporcionados anteriormente se refieren a composiciones de acuerdo con la invención que contienen oxicodona en cantidades de aproximadamente 10 mg por gelcap de formulaciones de SAIB, se pueden incorporar cantidades mayores o menores de fármaco (por ejemplo, 5 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg, 160 mg y similares) a gelcap de SAIB de acuerdo con la invención.

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación oral para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia, donde la forma de dosificación oral comprende una formulación que comprende:
- 5
- del 20 % al 90 % en peso de acetato isobutirato de sacarosa (SAIB),
 - del 0,01 al 75 % en peso de acetato butirato de celulosa (CAB),
 - del 1 al 75 % en peso de un modificador de la reología seleccionado entre miristato de isopropilo, triglicérido caprílico/cáprico, oleato de etilo, ftalato de dimetilo y benzoato de bencilo,
 - 10 - de 0,01 al 75 % en peso de un disolvente y
 - un fármaco que es un opioide, un depresor del sistema nervioso central (SNC) o un estimulante.
2. La forma de dosificación para el uso de la reivindicación 1, en la que el SAIB está presente en una cantidad del 30 % al 90 % en peso.
- 15
3. La forma de dosificación para el uso de la reivindicación 1 o 2, en la que el CAB está presente en una cantidad inferior al 20 % en peso de la forma de dosificación o en la que el CAB está presente en una cantidad del 1 al 8,6 % en peso.
- 20
4. La forma de dosificación para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el modificador de la reología está presente en una cantidad del 1 % al 10 % en peso.
5. La forma de dosificación para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el disolvente comprende un alcohol, un ácido orgánico, un derivado de ácido orgánico, un éster de ácido orgánico o un alcohol y un resto de ácido orgánico.
- 25
6. La forma de dosificación para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el disolvente está presente en una cantidad inferior al 60 % en peso o en la que el disolvente está presente en una cantidad del 25 % al 48 % en peso.
- 30
7. La forma de dosificación para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la formulación comprende un estabilizador.
8. La forma de dosificación para el uso de la reivindicación 7, en la que el estabilizador es un antioxidante.
- 35
9. La forma de dosificación para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el fármaco es:
- (a) un opioide seleccionado entre morfina, metadona, etorfina, levorfanol, fentanilo, sufetaniolo, un fármaco relacionado con fentanilo, DAMGO, butorfanol, buprenorfina, naloxona, naltrexona, CTOP, diprenorfina, β -funaltrexamina, naloxonazina, nalorfina, pentazocina, nalbufina, naloxona benzoilhidrazona, bremazocina, etilcetociclazocina, U50,488, U69,593, espiradolina, norbinaltorfimina, naltrindol, DPDPE, [D-Ala²,Glu⁴]deltorfina, DSLET, Met-enkefalina, Leu-enkefalina, β -endorfina, dinorfina A, dinorfina B, α -neendorfina, heroína, hidromorfona, oximorfona, levalorfanol, codeína, hidrocodona, oxicodona y nalmefeno;
 - 40 (b) un depresor del SNC seleccionado entre un barbitúrico y una benzodiazepina; o
 - 45 (c) un estimulante seleccionado entre dextroamfetamina y metilfenidato.
10. La forma de dosificación para el uso de la reivindicación 9, en la que el fármaco es oxicodona, hidrocodona, oximorfona o hidromorfona.
- 50
11. La forma de dosificación para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el fármaco está presente en una cantidad de 0,1 mg a 1.000 mg.
12. La forma de dosificación para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la formulación está contenida en una cápsula.
- 55
13. La forma de dosificación para el uso de la reivindicación 12, en la que la cápsula es una cápsula de gelatina.
14. La forma de dosificación para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la forma de dosificación administra el fármaco durante un período superior a 20 horas.
- 60
15. La forma de dosificación para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el fármaco es un opioide, y el método de tratamiento es un método de tratamiento del dolor.

Figura 1

Estudio de impedimento del consumo excesivo A8934
 (Proporciones de % en peso de SAIB/EL/IPM/CAB 381-20)

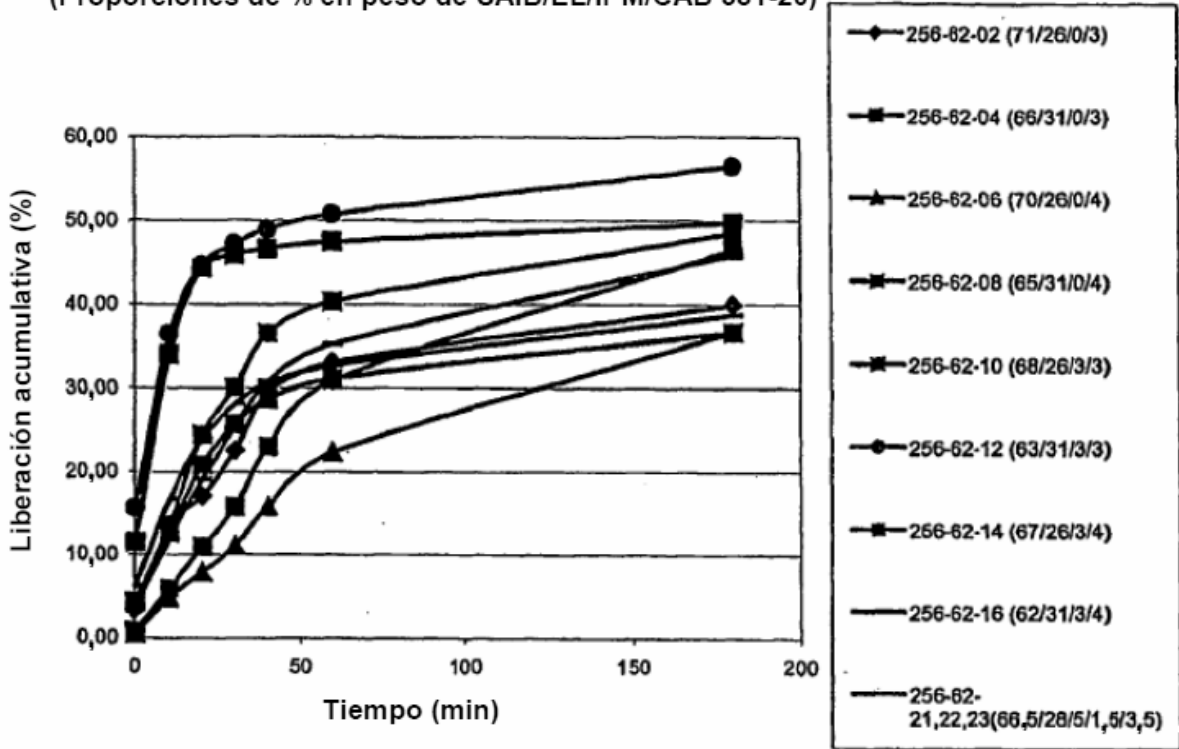


Figura 2

Estudio de impedimento del consumo excesivo A8965
(CAB es CAB 381-20, a menos que se indique lo contrario)

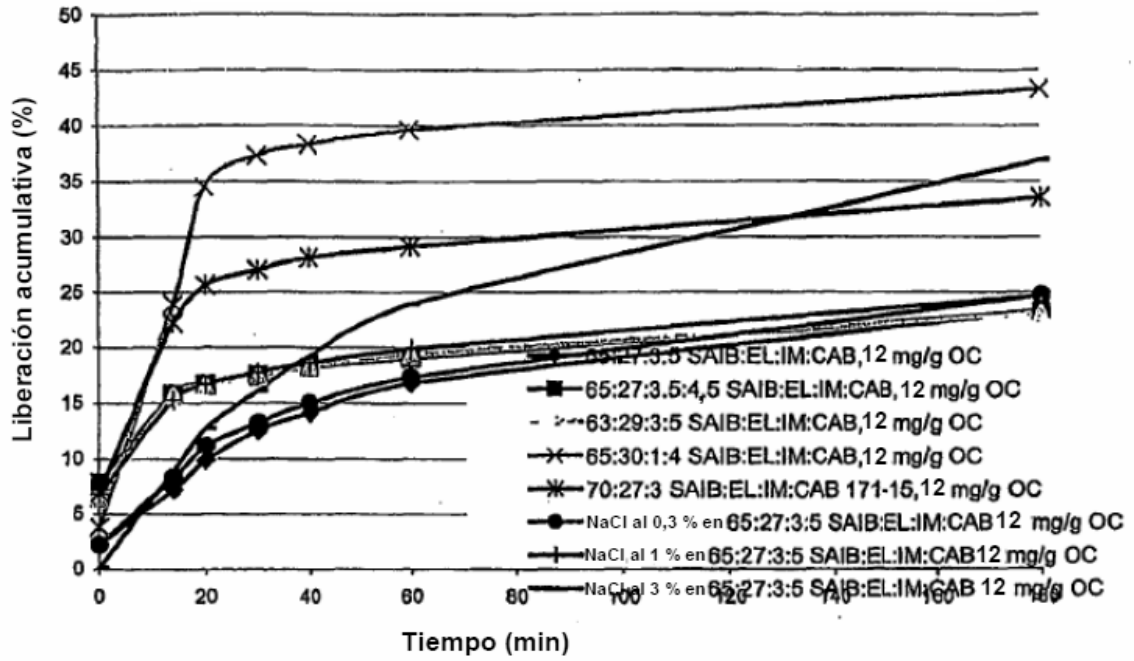
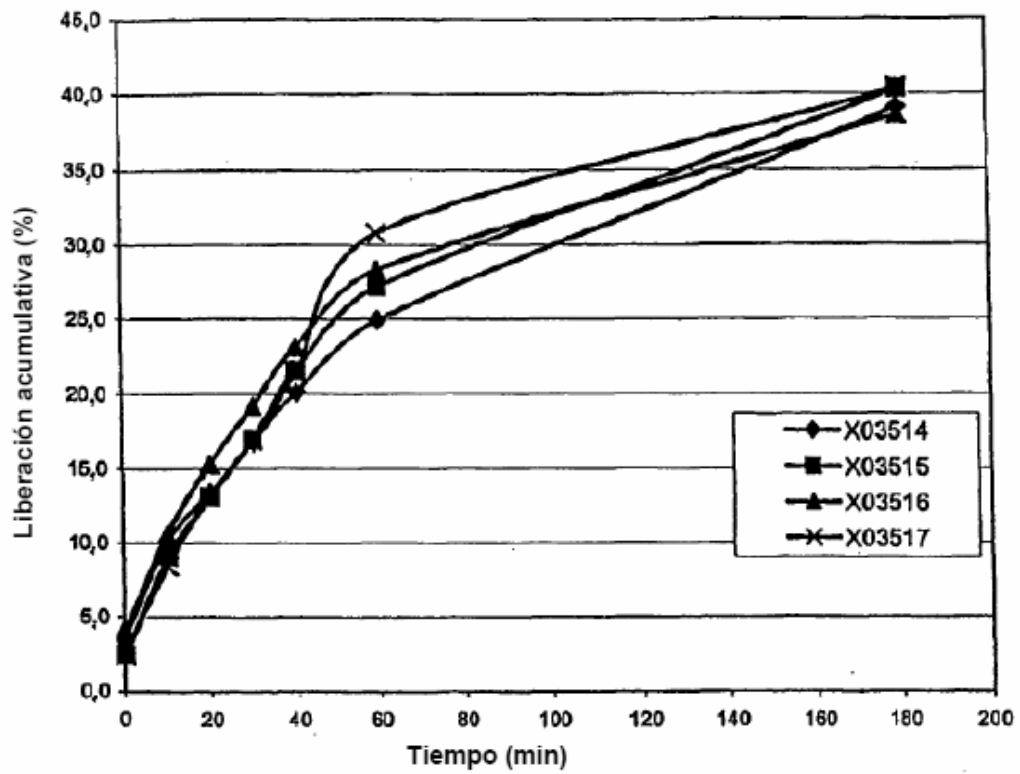


Figura 3

Estudio de impedimento del consumo excesivo A8983



X03514: SAIB/EL/IM/CAB 381-20 (65/27/3,5/4,5)

X03515: SAIB/EL/IM/CAB 381-20 (65/27/3/5)

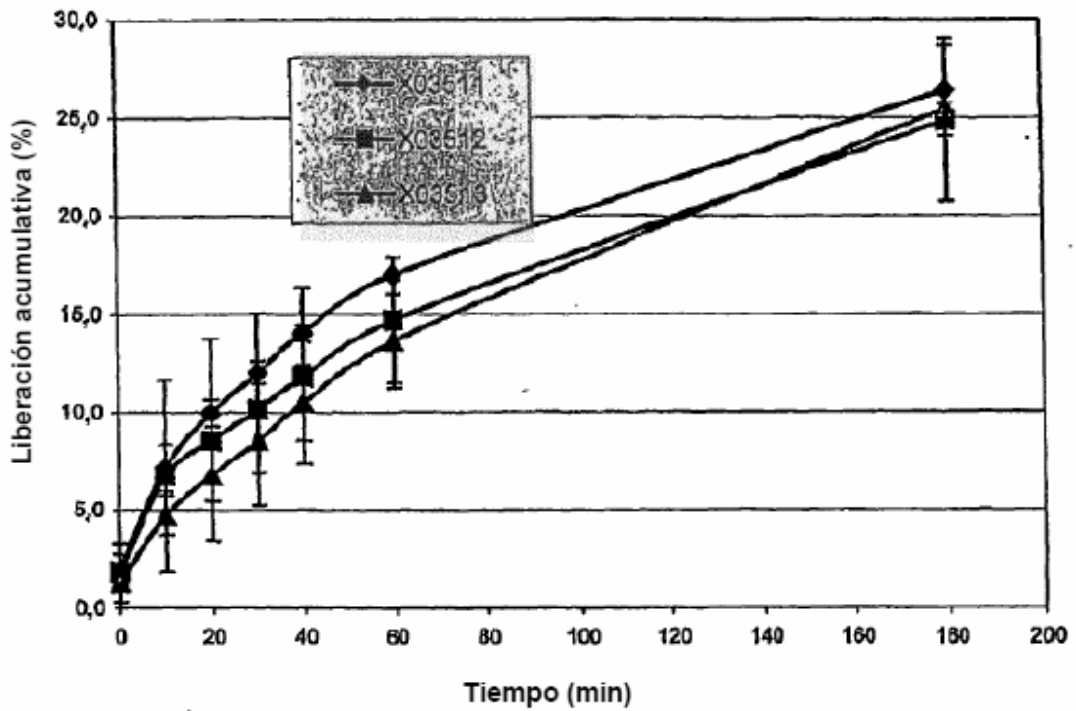
X03516: SAIB/EL/IM/CAB 381-20 (63/29/3/5)

X03517: SAIB/EL/IM/CAB 381-20 (63/29/3,5/4,5)

(todos contenían 12 mg/ml de base de oxicodona)

Figura 4

Estudio de impedimento del consumo excesivo



X03511 = 59,3; 31,4; 1; 8,6 SAIB; EL; IM; CAB-381-20BP 9mg/g OC

X03512 = 59,8; 31,4; 1; 7,8 SAIB; EL; IM; CAB-381-20BP 9mg/g OC

X03713 = 71; 23; 1; 5 SAIB; EL; IM; CAB-381-20BP 9mg/g OC

Figura 5

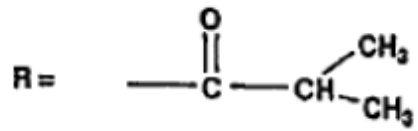
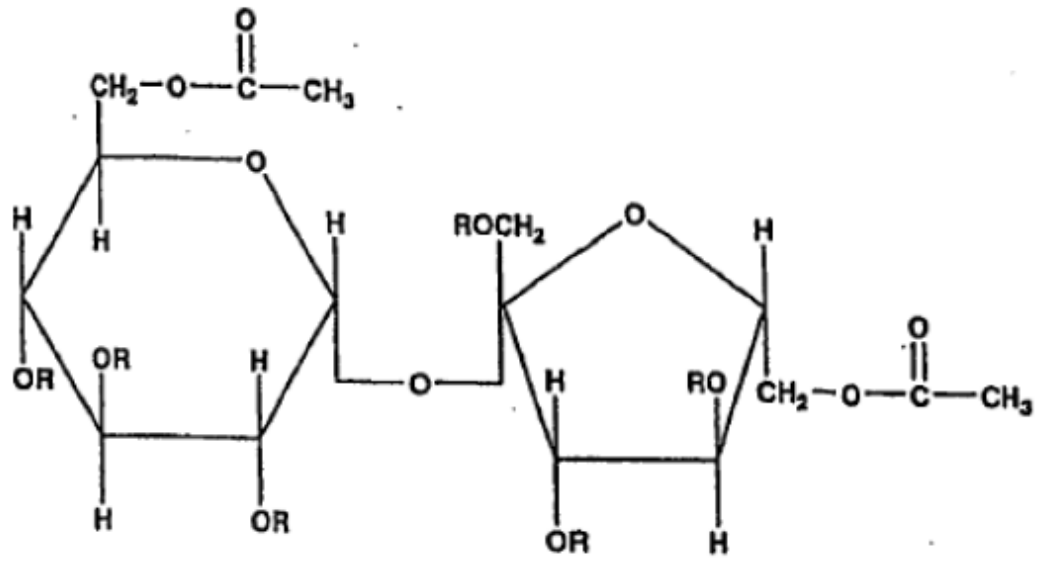


Figura 6

Estudio de disolución de fármaco

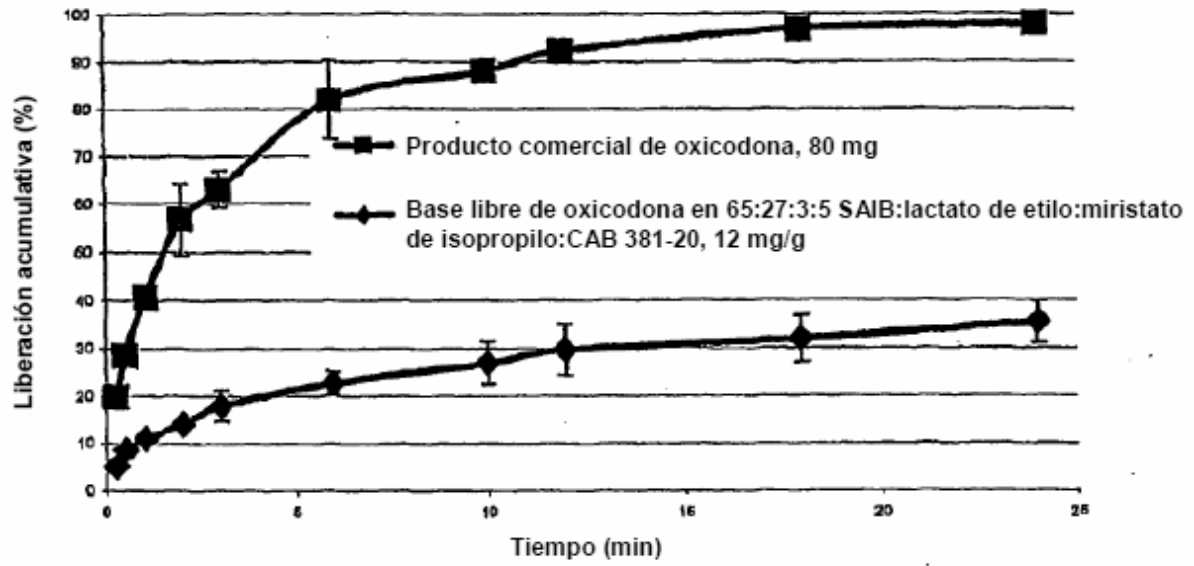


Figura 7

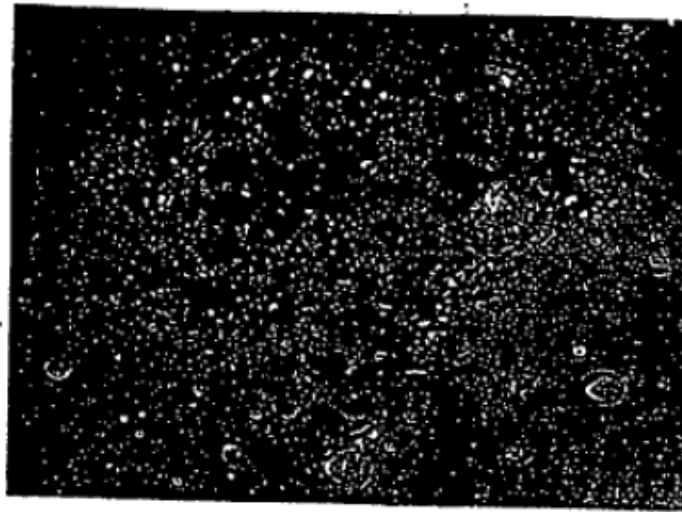


Figura 8



Figura 9

