

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 569 925**

51 Int. Cl.:

A01N 43/42 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/4458 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
A61K 31/5517 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.2010 E 10821171 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.03.2016 EP 2488029**

54 Título: **Métodos y composiciones de disuasión del abuso**

30 Prioridad:

30.09.2009 US 247225 P
12.02.2010 US 304108 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.05.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

LEECH, RONALD L.;
HALL YUNG, RACHELLE L. y
BRZECZKO, ALBERT W.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 569 925 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

Métodos y composiciones de disuasión del abuso

5 **Antecedentes**

Los consumidores de drogas y/o drogadictos normalmente toman una forma farmacéutica sólida destinada a administración oral que contiene uno o más principios activos y aplastan, cortan, trituran, mastican, disuelven y/o calientan, extraen o de otra manera alteran o dañan la forma farmacéutica de manera que una porción significativa o incluso todo el principio activo queda disponible para la administración.

Existen varias vías de administración que puede emplear habitualmente el abusador para abusar de una formulación que contiene un fármaco. Los métodos más comunes incluyen 1) parenteral (por ejemplo, inyección intravenosa), 2) intranasal (por ejemplo, inhalación) y 3) ingestión oral repetida de cantidades excesivas, por ejemplo, de comprimidos o cápsulas de administración oral. Un modo de abuso de fármacos sólidos orales implica la extracción del componente activo de la forma farmacéutica mezclando primero la forma farmacéutica con un disolvente adecuado (por ejemplo, agua) y, posteriormente, la extracción del componente activo de la mezcla para su uso en una solución adecuada para la inyección intravenosa del fármaco para conseguir un "subidón".

Alternativamente, un abusador puede convertir un compuesto precursor que se encuentra en una forma farmacéutica, tal como pseudoefedrina o efedrina en metanfetamina, mediante procesos químicos ilícitos. Ejemplos de tales métodos incluyen el método nazi, el método del fósforo rojo y el método de agitación y horneado.

Existe una creciente necesidad de métodos y composiciones novedosas y eficaces para disuadir del abuso de productos farmacéuticos (por ejemplo, productos farmacéuticos administrados por vía oral), incluyendo pero sin limitarse a formulaciones de liberación inmediata, liberación sostenida o prolongada y liberación retardada de fármacos objeto de abuso.

El documento US 2008/152595 A1 se refiere a un compuesto farmacéutico terapéutico que tiene al menos dos subunidades secuestradas de liberación inmediata, que comprende: (a) una primera subunidad secuestrada de liberación inmediata que comprende una mezcla de un polímero formador de gel; un irritante del tejido nasal y un disgregante y (b) una segunda subunidad secuestrada de liberación inmediata que comprende un analgésico opioide.

El documento US 2009/175937 A1 describe una formulación de liberación controlada, que comprende: (a) un núcleo que comprende un material superabsorbente; (b) una capa de liberación controlada que rodea el núcleo y (c) una pluralidad de micropartículas de liberación controlada que tiene un agente farmacéuticamente activo dispuesto en el mismo, en el que las micropartículas están dispuestas dentro del núcleo, en la capa, o en el núcleo y en la capa y en el que la formulación (i) cuando está intacta y expuesta a un medio acuoso, el agente farmacéuticamente activo se libera de la formulación durante un período de tiempo prolongado y (ii) cuando se aplasta para romper la capa de liberación controlada y exponer el núcleo y se expone a un ambiente acuoso, el material superabsorbente se hincha para crear un gel duro que atrapa las micropartículas y las micropartículas proporcionan una liberación controlada del agente farmacéuticamente activo.

El documento US 2009/208572 A1 se refiere a un método para reducir el riesgo de absorción rápida de la dosis inducida por alcohol de un principio terapéuticamente activo que comprende administrar a sujetos humanos que han ingerido alcohol un comprimido oral de liberación controlada, comprendiendo dicho comprimido: un núcleo que comprende una capa comprimida superior que comprende un agente de hinchamiento y una capa comprimida inferior que comprende al menos un principio terapéuticamente activo y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en el que al menos un excipiente es un excipiente que controla la velocidad de liberación y en el que el porcentaje en peso de los excipientes que son solubles en alcohol no excede el 35 % en peso de la capa y un recubrimiento que rodea el dicho núcleo, comprendiendo el recubrimiento un polímero insoluble en un medio acuoso que comprende de 0 % v/v a 40 % v/v de alcohol, de modo que al entrar en contacto con los fluidos gastrointestinales acuosos, la capa comprimida superior se hincha provocando la eliminación del recubrimiento de la superficie superior de la capa superior comprimida y a continuación dicha capa superior se disgrega permitiendo la liberación del principio activo del área de la superficie definida de la superficie superior de dicha capa comprimida inferior con el recubrimiento que cubre sus superficies inferiores y laterales.

60 **Sumario de la invención**

En ciertas realizaciones, una composición terapéutica incluye: un fármaco susceptible de abuso, que se selecciona de pseudoefedrina y sales de la misma; al menos 10 % en peso de hidroxipropilcelulosa; poli(óxido de etileno) y un disgregante seleccionado entre el grupo que consiste en crospovidona, glicolato sódico de almidón y croscarmelosa sódica; en el que la relación entre la hidroxipropilcelulosa y el poli(óxido de etileno), en peso, es de entre aproximadamente 10:1 y 1:10. En algunas realizaciones, la composición terapéutica es una formulación de liberación inmediata.

En algunas realizaciones, la hidroxipropilcelulosa tiene una viscosidad de aproximadamente 1.500 mPa·s a aproximadamente 3.000 mPa·s al 1 %. En algunas realizaciones, la hidroxipropilcelulosa tiene un peso molecular de aproximadamente 1.150.000.

5 En algunas realizaciones, el poli(óxido de etileno) está presente en una cantidad de aproximadamente 3 % en peso a 7 % en peso. En algunas realizaciones, el poli(óxido de etileno) está presente en una cantidad de aproximadamente 5,10 % en peso. En algunas realizaciones, la crospovidona está presente en una cantidad de aproximadamente 15 % en peso a aproximadamente 25 % en peso; aproximadamente 18 % en peso a aproximadamente 22 % en peso; o aproximadamente 20,41 % en peso.

10 En algunas realizaciones, la composición terapéutica incluye etilcelulosa. En algunas realizaciones, la etilcelulosa tiene un contenido de etoxilo de aproximadamente 45 % a aproximadamente 47 %; aproximadamente 45 % a aproximadamente 51 %, o aproximadamente 47 % a aproximadamente 51 %. De acuerdo con algunas realizaciones, la etilcelulosa tiene una viscosidad de aproximadamente 70 mPa·s o menos. En ciertas realizaciones, la etilcelulosa tiene un contenido estándar de etoxilo, un alto contenido de etoxilo o un contenido medio de etoxilo.

15 En algunas realizaciones, la composición terapéutica incluye un agente de deslizamiento tal como, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal. En algunas realizaciones, la composición terapéutica incluye un lubricante tal como, por ejemplo, estearato de magnesio.

20 En algunas realizaciones, la composición terapéutica es un supositorio, cápsula, comprimido oblongo, píldora, gel, cápsula de gelatina blanda o es un comprimido. En algunas realizaciones, la composición terapéutica está en forma de dosis unitaria.

25 En ciertas realizaciones, una composición adecuada para la reducción de la conversión química de compuestos precursores incluidos en la composición a un fármaco susceptible de abuso incluye: un compuesto precursor que puede ser utilizado en una síntesis química de un fármaco que es susceptible de abuso, en el que el compuesto precursor es pseudoefedrina o una sal terapéuticamente aceptable de la misma; al menos 10 % en peso de hidroxipropilcelulosa; poli(óxido de etileno); etilcelulosa y un disgregante seleccionado entre el grupo que consiste en crospovidona, glicolato sódico de almidón y croscarmelosa sódica; en el que la relación entre la hidroxipropilcelulosa y el poli(óxido de etileno), en peso, es de entre aproximadamente 10:1 y 1:10. En algunas realizaciones, la composición es una composición de liberación inmediata.

35 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra los resultados la jeringabilidad de una composición de la presente invención en agua.

Descripción detallada de la invención

40 La presente invención incluye una formulación para disuasión del abuso, como se define en las reivindicaciones, para reducir la posibilidad de uno o más de a) abuso parenteral), b) inhalación (por ejemplo, por la vía nasal o respiratoria oral), c) abuso oral de un fármaco para la satisfacción de una dependencia física o psicológica y/o d) extracción de fármacos precursores o sustancias químicas que se pueden procesar adicionalmente en los fármacos de abuso antes mencionados.

45 En una realización, la presente invención disuade del abuso parenteral proporcionando una composición farmacéutica que incluye un producto farmacéutico terapéuticamente activo y, en particular, una o más sustancias farmacéuticas terapéuticamente activas que son susceptibles de abuso, tal como se define adicionalmente en las reivindicaciones, con uno o más agentes formadores de gel, de tal manera que al entrar en contacto con un disolvente, los agentes se hinchan al absorber el disolvente de tal manera que 1) atrapan el fármaco en una matriz de gel; 2) reducen o previenen la extracción directamente en la jeringa de una cantidad significativa del fármaco y/o 3) reducen o previenen la extracción de los fármacos de abuso o de sus precursores relacionados de ser convertidos en fármacos de abuso.

50 En algunas realizaciones, la presente invención disuade del abuso como se ha expuesto anteriormente y también inhibe la capacidad de un abusador para llevar a cabo una conversión a través de procesos químicos ilícitos, incluyendo pero sin limitarse al método nazi, el método del fósforo rojo y el método de agitación y horneado.

60 1. Componentes de una formulación de disuasión del abuso

A. Fármacos adecuados para su uso con la presente invención

El fármaco para su uso en la presente invención se selecciona de pseudoefedrina y sales de la misma. En algunas realizaciones, la presente invención puede incluir cualquiera de los isómeros resueltos de los fármacos descritos en la presente memoria y/o sales de los mismos.

En algunas realizaciones, el fármaco para su uso en la presente invención es pseudoefedrina, HCl de pseudoefedrina y/o sulfato de pseudoefedrina. Adicionalmente pueden incluirse norpseudoefedrina, compuestos similares a la anfetamina, precursores de la anfetamina y la metanfetamina, incluyendo efedrina y fenilpropanolamina y fenidato de metilo o combinaciones de los mismos.

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

30 En algunas realizaciones, un fármaco está presente en una composición terapéutica en una cantidad de aproximadamente 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, o aproximadamente 200 mg.

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

60 Como se usa en la presente memoria, "sub-terapéutica" o "sub-clínica" se refieren a una cantidad de una sustancia de referencia que si se consume o se administra de otra manera, es insuficiente para inducir un efecto disuasorio del abuso (por ejemplo, náuseas) en un sujeto normal o es insuficiente para cumplir o exceder la dosis umbral necesaria para inducir un efecto disuasorio del abuso.

65 Por consiguiente, cuando una realización de una forma farmacéutica de la presente invención se administra de acuerdo con la dosis y/o manera prescrita por un profesional 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 disuasorio del abuso. Sin embargo, cuando una cierta realización de la presente invención se administra en una dosis y/o manera que es diferente a la dosis prescrita por un profesional sanitario (es decir, se hace abuso del

fármaco o se manipula la forma farmacéutica) el contenido de una formulación que puede causar un efecto disuasorio del abuso de acuerdo con la presente invención será suficiente para inducir un efecto disuasorio 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 sildenafilo, nifedipina, sulfato de zinc, dioctil sulfosuccinato sódico y capsaicina.

B. Agentes para el ajuste de la viscosidad / formadores de gel

Como se describió anteriormente, la presente invención puede incluir uno o más agentes para el ajuste de la viscosidad o formadores de gel (en lo sucesivo, denominados agentes formadores de gel) que forman un gel al entrar en contacto con un disolvente.

Agentes formadores de gel adecuados incluyen compuestos que, al entrar en contacto con un disolvente, absorben el disolvente y se hinchan, formando de esta manera una sustancia viscosa o semi-viscosa que reduce de manera significativa y/o minimiza la cantidad de disolvente libre que puede contener una cantidad de fármaco solubilizado y que puede extraerse en jeringa. El material viscoso o gelificado también puede reducir la cantidad total del fármaco extraíble con el disolvente atrapando el fármaco en una matriz de gel. En algunas realizaciones, agentes formadores de gel adecuados incluyen polímeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo polímeros hidrófilos, tales como hidrogeles, así como polímeros que son solubles en disolventes orgánicos polares y no polares.

Como se señaló en la publicación de los Estados Unidos n.º 2006/0177380 y otras referencias, los polímeros adecuados exhiben un alto grado de viscosidad tras el contacto con un disolvente adecuado. La alta viscosidad puede mejorar la formación de geles de alta viscosidad cuando un abusador intenta triturar y disolver el contenido de una forma farmacéutica en un vehículo acuoso para inyectarlo por vía intravenosa.

Más específicamente, en ciertas realizaciones, el material polimérico forma un material viscoso o gelificado durante la manipulación. En tales realizaciones, cuando un abusador tritura y añade disolvente a la forma farmacéutica pulverizada, se forma una matriz de gel. La matriz de gel actúa como una barrera física que desalienta al abusador de inyectar el gel por vía intravenosa o intramuscular evitando así que el abusador transfiera cantidades suficientes de la solución a una jeringa para causar el efecto de "subidón" deseado una vez inyectado. En algunas realizaciones, el aumento de la viscosidad de la solución desalienta el uso de fármacos de venta libre y/o de prescripción legítimos que se incluyen en realizaciones de la presente invención para la fabricación ilícita de otros fármacos de gran abuso. Específicamente, el gel restringe la solubilización del fármaco antes de la conversión del fármaco en otro fármaco, por ejemplo, el uso ilícito de pseudoefedrina en la fabricación de metanfetamina o metcatinona, como se describe a continuación.

En ciertas realizaciones, los polímeros adecuados incluyen uno o más polímeros farmacéuticamente aceptables seleccionados de cualquier polímero farmacéutico que sufre un aumento de la viscosidad tras el contacto con un disolvente, por ejemplo, como se describe en la patente US-4.070.494. Los polímeros adecuados pueden incluir ácido alginico, ácido poliacrílico, goma de karaya, tragacanto, poli(óxido de etileno), poli(alcohol vinílico), hidroxipropilcelulosa y metilcelulosa incluyendo carboximetilcelulosa sódica, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y carbómeros. En algunas realizaciones, la composición terapéutica incluye uno o más componentes que gelifican en disolventes acuosos. En algunas realizaciones, la composición terapéutica incluye uno o más componentes que gelifican en disolventes orgánicos polares y no polares. En algunas realizaciones, la composición terapéutica incluye uno o más componentes que gelifican en disolventes acuosos y uno o más componentes que gelifican en disolventes orgánicos polares y no polares. En algunas realizaciones, una composición terapéutica incluye una combinación de: 1) poli(óxido de etileno) e 2) hidroxipropilcelulosa y/o etilcelulosa.

1. Componentes que gelifican en disolventes acuosos

En algunas realizaciones, la composición terapéutica incluye uno o más componentes que gelifican en un disolvente acuoso. Ejemplos de polímeros adecuados incluyen, pero no se limitan a copovidona, metilcelulosa, carbómero, carboximetilcelulosa sódica, ceratonia, gelatina, goma guar, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, metilcelulosa, poli(óxido de etileno), povidona, hialuronato sódico y goma de xantano así como polímeros dependientes de pH adecuados que incluyen pero no se limitan a alginato sódico, hipromelosa acetato succinato, ftalato de hipromelosa, ftalato de acetato de celulosa, quitosano, polimetacrilatos tales como, pero sin limitarse a, poli(metacrilato de butilo), (2-dimetilaminoetil)metacrilato, metacrilato de metilo y poli(ácido metacrílico, acrilato de etilo) y poli (metil vinil éter/ácido maleico).

La composición terapéutica incluye poli(óxido de etileno). En ciertas realizaciones, el poli(óxido de etileno) puede tener un peso molecular promedio que varía de aproximadamente 300.000 a aproximadamente 5.000.000; aproximadamente 600.000 a aproximadamente 5.000.000; aproximadamente 800.000 a aproximadamente 5.000.000; aproximadamente 1.000.000 a aproximadamente 5.000.000; aproximadamente 3.000.000 a aproximadamente 5.000.000; aproximadamente 3.000.000 a aproximadamente 8.000.000 y preferiblemente al menos aproximadamente 5.000.000. En una realización, el poli(óxido de etileno) incluye un poli(óxido de etileno) de

alto peso molecular.

En una realización, el tamaño medio de partícula del poli(óxido de etileno) varía de aproximadamente 840 a aproximadamente 2.000 μm . En otra realización, la densidad del poli(óxido de etileno) puede variar de aproximadamente 1,15 a aproximadamente 1,26 g/ml. En otra realización, la viscosidad puede variar de aproximadamente 8.800 a aproximadamente 17.600 mPa·s.

Un poli(óxido de etileno) adecuado utilizado en una formulación directamente comprimible de la presente invención puede ser un homopolímero que tiene grupos de oxietileno repetitivos, es decir., $-(\text{--O--CH}_2\text{--CH}_2\text{--})_n\text{--}$, donde n puede variar de aproximadamente 2.000 a aproximadamente 180.000. En algunas realizaciones, el poli(óxido de etileno) es un homopolímero disponible en el mercado y farmacéuticamente aceptable que tiene un contenido de humedad de no más de aproximadamente 1 % en peso. Ejemplos de polímeros de poli(óxido de etileno) adecuados, disponibles comercialmente incluyen Polyox®, WSRN-1105 y/o WSR-coagulante, disponibles en Dow Chemicals Co. En otra realización, el polímero puede ser un copolímero, tal como un copolímero de bloque de POE y POP. En algunas realizaciones, los polímeros de poli(óxido de etileno) en polvo pueden contribuir a un tamaño de partícula uniforme en una formulación directamente comprimible y eliminar los problemas de falta de uniformidad de contenido y la posible segregación.

En algunas realizaciones, una composición terapéutica incluye poli(óxido de etileno) en una cantidad de aproximadamente 1 % en peso a 10 % en peso; aproximadamente 1,5 % en peso a aproximadamente 9 % en peso; aproximadamente 1,5 % en peso a aproximadamente 8,5 % en peso; aproximadamente 2 % en peso a aproximadamente 8 % en peso; aproximadamente 2,5 % en peso a aproximadamente 7,5 % en peso; aproximadamente 3 % en peso a aproximadamente 7 % en peso; aproximadamente 3,5 % en peso a aproximadamente 6,5 % en peso; aproximadamente 4 % en peso a aproximadamente 6 % en peso; aproximadamente 4,5 % en peso a aproximadamente 5,5 % en peso; o aproximadamente 5 % en peso a aproximadamente 5,5 % en peso.

En algunas realizaciones, una composición terapéutica incluye poli(óxido de etileno) en una cantidad de aproximadamente 1 % en peso; aproximadamente 1,5 % en peso; aproximadamente 2 % en peso; aproximadamente 2,5 % en peso; aproximadamente 3 % en peso; aproximadamente 3,5 % en peso; aproximadamente 4 % en peso; aproximadamente 4,5 % en peso; aproximadamente 4,6 % en peso; aproximadamente 4,7 % en peso; aproximadamente 4,8 % en peso; aproximadamente 4,9 % en peso; aproximadamente 5,0 % en peso; aproximadamente 5,1 % en peso; aproximadamente 5,2 % en peso; aproximadamente 5,3 % en peso; aproximadamente 5,4 % en peso; aproximadamente 5,5 % en peso; aproximadamente 5,6 % en peso; aproximadamente 5,7 % en peso; aproximadamente 5,8 % en peso; aproximadamente 5,9 % en peso; aproximadamente 6 % en peso; aproximadamente 6,5 % en peso; aproximadamente 7 % en peso; aproximadamente 7,5 % en peso; aproximadamente 8 % en peso; aproximadamente 8,5 % en peso; aproximadamente 9 % en peso; aproximadamente 9,5 % en peso; o aproximadamente 10 % en peso.

En algunas realizaciones, una composición terapéutica incluye poli(óxido de etileno) en una cantidad de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 55 mg; aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg; aproximadamente 5 mg a aproximadamente 45 mg; aproximadamente 10 mg a aproximadamente 40 mg; aproximadamente 15 mg a aproximadamente 35 mg; o aproximadamente 20 mg a aproximadamente 30 mg. En algunas realizaciones, una composición terapéutica incluye poli(óxido de etileno) en una cantidad de aproximadamente 5 mg; aproximadamente 10 mg; aproximadamente 15 mg; aproximadamente 30 mg; aproximadamente 40 mg; aproximadamente 45 mg; aproximadamente 50 mg; o aproximadamente 55 mg.

2. Componentes que gelifican en disolventes orgánicos polares y no polares

En algunas realizaciones, la composición terapéutica incluye uno o más componentes que gelifican en uno o más disolventes orgánicos polares y/o no polares.

a. Hidroxipropilcelulosa

La composición terapéutica incluye hidroxipropilcelulosa. Aunque la hidroxipropilcelulosa puede formar un gel al entrar en contacto con el agua, también forma un gel cuando entra en contacto con disolventes orgánicos polares, en particular con ciertos disolventes orgánicos secos, por ej., alcohol etílico.

En algunas realizaciones, la hidroxipropilcelulosa adecuada tiene un peso molecular de aproximadamente 600.000 a aproximadamente 1.300.000; aproximadamente 1.000.000 a aproximadamente 1.300.000; aproximadamente 1.100.000 a aproximadamente 1.200.000 o aproximadamente 1.150.000.

Como se señaló anteriormente, la elevada viscosidad puede mejorar la formación de geles de alta viscosidad cuando un abusador intenta triturar y disolver el contenido de una forma farmacéutica en un vehículo acuoso y su inyección por vía intravenosa. Sin embargo, en ciertas realizaciones, se ha encontrado que en el contexto de la

disuasión del abuso, es adecuada una hidroxipropilcelulosa de viscosidad más baja.

Por consiguiente, en ciertas realizaciones, la hidroxipropilcelulosa adecuada tiene una viscosidad de aproximadamente 1.500 mPa·s a aproximadamente 6.500 mPa·s; aproximadamente 2.000 mPa·s a aproximadamente 6.500 mPa·s; aproximadamente 2.500 mPa·s a aproximadamente 6.500 mPa·s; aproximadamente 3.000 mPa·s a aproximadamente 6.500 mPa·s; aproximadamente 3.500 mPa·s a aproximadamente 6.500 mPa·s; aproximadamente 4.000 mPa·s a aproximadamente 6.500 mPa·s; aproximadamente 4.500 mPa·s a aproximadamente 6.000 mPa·s; aproximadamente 5.000 mPa·s a aproximadamente 5.500 mPa·s; aproximadamente 1.500 mPa·s a aproximadamente 3.000 mPa·s; aproximadamente 2.000 mPa·s a aproximadamente 2.500 mPa·s; aproximadamente 1.500 mPa·s a aproximadamente 3.500 mPa·s; aproximadamente 1.500 mPa·s a aproximadamente 4.000 mPa·s; aproximadamente 1.500 mPa·s a aproximadamente 4.500 mPa·s; aproximadamente 1.500 mPa·s a aproximadamente 5.000 mPa·s o aproximadamente 1.500 a aproximadamente 6.000 mPa·s. En algunas realizaciones, hidroxipropilcelulosa adecuada tiene una viscosidad de aproximadamente 1.500 mPa·s; aproximadamente 1.750 mPa·s, aproximadamente 2.000 mPa·s; aproximadamente 2.250 mPa·s; aproximadamente 2.500 mPa·s; aproximadamente 2.750 mPa·s; aproximadamente 3.000 mPa·s; aproximadamente 3.500 mPa·s; aproximadamente 4.000 mPa·s; aproximadamente 4.500 mPa·s; aproximadamente 5.000 mPa·s; aproximadamente 5.500 mPa·s; aproximadamente 6.000 mPa·s; o aproximadamente 6.500 mPa·s. La viscosidad se puede medir mediante un viscosímetro Brookfield.

En algunas realizaciones, la hidroxipropilcelulosa adecuada tiene un tamaño de partículas D^{50} de aproximadamente 400 μm a aproximadamente 1.000 μm , aproximadamente 800 μm a aproximadamente 1.000 μm ; aproximadamente 850 μm a aproximadamente 950 μm ; aproximadamente 900 μm a aproximadamente 950 μm ; aproximadamente 900 μm a aproximadamente 930 μm ; aproximadamente 910 μm a aproximadamente 920 μm ; aproximadamente 400 μm a aproximadamente 650 μm ; aproximadamente 450 μm a aproximadamente 600 μm ; aproximadamente 500 μm a aproximadamente 550 μm o aproximadamente 510 μm a aproximadamente 530 μm . En algunas realizaciones, la hidroxipropilcelulosa adecuada tiene un tamaño de partículas D^{50} de aproximadamente 400 μm ; aproximadamente 425 μm ; aproximadamente 450 μm ; aproximadamente 475 μm ; aproximadamente 500 μm ; aproximadamente 501 μm ; aproximadamente 502 μm ; aproximadamente 503 μm ; aproximadamente 504 μm ; aproximadamente 505 μm ; aproximadamente 506 μm ; aproximadamente 507 μm ; aproximadamente 508 μm ; aproximadamente 509 μm ; aproximadamente 510 μm ; aproximadamente 511 μm ; aproximadamente 512 μm ; aproximadamente 513 μm ; aproximadamente 514 μm ; aproximadamente 515 μm ; aproximadamente 516 μm ; aproximadamente 517 μm ; aproximadamente 518 μm ; aproximadamente 519 μm ; aproximadamente 520 μm ; aproximadamente 521 μm ; aproximadamente 522 μm ; aproximadamente 523 μm ; aproximadamente 524 μm ; aproximadamente 525 μm ; aproximadamente 526 μm ; aproximadamente 527 μm ; aproximadamente 528 μm ; aproximadamente 529 μm ; aproximadamente 530 μm ; aproximadamente 531 μm ; aproximadamente 532 μm ; aproximadamente 533 μm ; aproximadamente 534 μm ; aproximadamente 535 μm ; aproximadamente 536 μm ; aproximadamente 537 μm ; aproximadamente 538 μm , aproximadamente 539 μm ; aproximadamente 540 μm ; aproximadamente 550 μm ; aproximadamente 575 μm ; aproximadamente 600 μm ; aproximadamente 625 μm ; aproximadamente 650 μm ; aproximadamente 675 μm ; aproximadamente 700 μm ; aproximadamente 725 μm ; aproximadamente 750 μm ; aproximadamente 775 μm ; aproximadamente 800 μm ; aproximadamente 825 μm ; aproximadamente 850 μm ; aproximadamente 875 μm ; aproximadamente 900 μm ; aproximadamente 925 μm ; aproximadamente 950 μm ; aproximadamente 975 μm o aproximadamente 1.000 μm .

En ciertas realizaciones, la hidroxipropilcelulosa adecuada tiene una densidad aparente de aproximadamente 0,493 g/cm^3 a aproximadamente 0,552 g/cm^3 ; aproximadamente 0,498 g/cm^3 a aproximadamente 0,547 g/cm^3 ; aproximadamente 0,503 g/cm^3 a aproximadamente 0,542 g/cm^3 ; aproximadamente 0,508 g/cm^3 a aproximadamente 0,537 g/cm^3 ; aproximadamente 0,493 g/cm^3 a aproximadamente 0,523 g/cm^3 ; aproximadamente 0,498 g/cm^3 a aproximadamente 0,518 g/cm^3 ; aproximadamente 0,503 g/cm^3 a aproximadamente 0,513 g/cm^3 ; o aproximadamente 0,506 g/cm^3 a aproximadamente 0,51 g/cm^3 . En algunas realizaciones, la hidroxipropilcelulosa adecuada tiene una densidad aparente de aproximadamente 0,493 g/cm^3 ; aproximadamente 0,498 g/cm^3 ; aproximadamente 0,503 g/cm^3 ; aproximadamente 0,504 g/cm^3 ; aproximadamente 0,505 g/cm^3 ; aproximadamente 0,506 g/cm^3 ; aproximadamente 0,507 g/cm^3 ; aproximadamente 0,508 g/cm^3 ; aproximadamente 0,509 g/cm^3 ; aproximadamente 0,510 g/cm^3 ; aproximadamente 0,511 g/cm^3 ; aproximadamente 0,512 g/cm^3 ; aproximadamente 0,517 g/cm^3 ; aproximadamente 0,522 g/cm^3 ; aproximadamente 0,527 g/cm^3 ; aproximadamente 0,532 g/cm^3 ; aproximadamente 0,537 g/cm^3 ; aproximadamente 0,542 g/cm^3 ; aproximadamente 0,547 g/cm^3 ; aproximadamente 552 g/cm^3 .

Un ejemplo de hidroxipropilcelulosa adecuada, disponible en el mercado incluye Klucel® Hidroxipropilcelulosa de Ashland Aqualon Functional Ingredients.

La hidroxipropilcelulosa es conocida en la industria (al igual que el poli(óxido de etileno)) como un polímero que se utiliza en matrices de fármacos para la creación de un perfil de liberación sostenida. En las formas de liberación sostenida, las concentraciones típicas varían de aproximadamente 15 % a aproximadamente 35 % de hidroxipropilcelulosa. En ciertas realizaciones, la presente invención puede incluir aproximadamente 20 % a aproximadamente 40 % de hidroxipropilcelulosa, sin comprometer las características de liberación inmediata. Se entiende que las características de liberación inmediata incluyen la liberación de un principio activo rápidamente

después de la administración.

En algunas realizaciones, una composición terapéutica incluye hidroxipropilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 10 % en peso a aproximadamente 35 % en peso; aproximadamente 10 % en peso a aproximadamente 20 % en peso; aproximadamente 15 % en peso a aproximadamente 25 % en peso; aproximadamente 18 % en peso a aproximadamente 22 % en peso; o aproximadamente 19 % en peso a aproximadamente 21 % en peso o aproximadamente 20 % en peso a aproximadamente 40 % en peso. En algunas realizaciones, una composición terapéutica incluye hidroxipropilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 10 % en peso; aproximadamente 11 % en peso; aproximadamente 12 % en peso; aproximadamente 13 % en peso; aproximadamente 14 % en peso; aproximadamente 15 % en peso; aproximadamente 16 % en peso; aproximadamente 17 % en peso; aproximadamente 18 % en peso; aproximadamente 19 % en peso; aproximadamente 20 % en peso; aproximadamente 21 % en peso; aproximadamente 22 % en peso; aproximadamente 23 % en peso; aproximadamente 24 % en peso; aproximadamente 25 % en peso, aproximadamente el 30 %, aproximadamente 33 % en peso; aproximadamente 37 % en peso o aproximadamente 40 % en peso. En algunas realizaciones, una composición terapéutica incluye hidroxipropilcelulosa en una cantidad de al menos aproximadamente 20 % en peso.

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

b. Etilcelulosa

En algunas realizaciones, una composición terapéutica incluye etilcelulosa. En algunas realizaciones, la etilcelulosa adecuada incluye un contenido de etoxilo, o una sustitución de etoxilo, de aproximadamente 45 % a aproximadamente 53 %; aproximadamente 45 % a aproximadamente 52,5 %; aproximadamente 45 % a aproximadamente 52 %; aproximadamente 45 % a aproximadamente 51,5 %; aproximadamente 45 % a aproximadamente 51 %; aproximadamente 45 % a aproximadamente 50 %; aproximadamente 45 % a aproximadamente 49 %; aproximadamente 45 % a aproximadamente 48 %; aproximadamente 45 % a aproximadamente 47 %; aproximadamente 47 % a aproximadamente 51 %; aproximadamente 48 % a aproximadamente 51 %; aproximadamente 49 % a aproximadamente 51 %; aproximadamente 48 % a aproximadamente 50 %; aproximadamente 45 % a aproximadamente 47 %; aproximadamente 49,6 % a aproximadamente 51,0 %; aproximadamente 49,6 % a aproximadamente 52,5 %; aproximadamente 48,0 % a aproximadamente 49,5 %; aproximadamente 45,0 % a aproximadamente 46,5 %; o aproximadamente 45,0 % a aproximadamente 47,2 %. En algunas realizaciones, la etilcelulosa adecuada incluye un contenido de etoxilo de aproximadamente 45,0 %; aproximadamente 45,1 %; aproximadamente 45,2 %; aproximadamente 45,3 %; aproximadamente 45,4 %; aproximadamente 45,5 %; aproximadamente 45,6 %; aproximadamente 45,7 %; aproximadamente 45,8 %; aproximadamente 45,9 %; aproximadamente 46,0 %; aproximadamente 46,1 %; aproximadamente 46,2 %; aproximadamente 46,3 %; aproximadamente 46,4 %; aproximadamente 46,5 %; aproximadamente 46,6 %; aproximadamente 46,7 %; aproximadamente 46,8 %; aproximadamente 46,9 %; aproximadamente 47,0 %; aproximadamente 47,1 %; aproximadamente 47,2 %; aproximadamente 47,3 %; aproximadamente 47,4 %; aproximadamente 47,5 %; aproximadamente 47,6 %; aproximadamente 47,7 %; aproximadamente 47,8 %; aproximadamente 47,9 %; aproximadamente 48,0 %; aproximadamente 48,1 %; aproximadamente 48,2 %; aproximadamente el 48,3 %; aproximadamente 48,4 %; aproximadamente 48,5 %; aproximadamente 48,6 %; aproximadamente 48,7 %; aproximadamente el 48,8 %; aproximadamente 48,9 %; aproximadamente 49,0 %; aproximadamente 49,1 %; aproximadamente 49,2 %; aproximadamente 49,3 %; aproximadamente 49,4 %; aproximadamente 49,5 %; aproximadamente 49,6 %; aproximadamente 49,7 %; aproximadamente 49,8 %; aproximadamente 49,9 %; aproximadamente 50,0 %; aproximadamente 50,1 %; aproximadamente 50,2 %; aproximadamente 50,3 %; aproximadamente 50,4 %; aproximadamente 50,5 %; aproximadamente 50,6 %; aproximadamente 50,7 %; aproximadamente 50,8 %; aproximadamente 50,9 %; aproximadamente 51,0 %; aproximadamente 51,1 %; aproximadamente 51,2 %; aproximadamente 51,3 %; aproximadamente 51,4 %; aproximadamente 51,5 %; aproximadamente 51,6 %; aproximadamente 51,7 %; aproximadamente 51,8 %; aproximadamente 51,9 %; aproximadamente 52,0 %; aproximadamente 52,1 %; aproximadamente 52,2 %; aproximadamente 52,3 %; aproximadamente 52,4 %; aproximadamente 52,5 %; aproximadamente 52,6 %; aproximadamente 52,7 %; aproximadamente 52,8 %; aproximadamente 52,9 % o aproximadamente 53,0 %.

En algunas realizaciones, la etilcelulosa que tiene un alto contenido de etoxilo incluye etoxilo en una cantidad de aproximadamente 49,6 % a aproximadamente 51,0 %, o aproximadamente 49,6 % a aproximadamente 52,5 %. En algunas realizaciones, la etilcelulosa que tiene un contenido de etoxilo estándar incluye etoxilo en una cantidad de aproximadamente 48,0 % a aproximadamente 49,5 %. En algunas realizaciones, la etilcelulosa que tiene un

contenido de etoxilo medio incluye etoxilo en una cantidad de aproximadamente 45,0 % a aproximadamente 47,2 %, o aproximadamente 45,0 % a aproximadamente 47,9 %. En algunas realizaciones, la etilcelulosa adecuada tiene un alto contenido de etoxilo. En algunas realizaciones, la etilcelulosa adecuada tiene un contenido de etoxilo estándar. En algunas realizaciones, la etilcelulosa adecuada tiene un contenido de etoxilo medio. Tal como se usa en la presente memoria, el contenido de etoxilo es intercambiable con "sustitución de etoxilo" y a veces se refiere como el grado de la etilcelulosa (por ejemplo., grado medio, estándar o alto).

Un valor de la viscosidad de la etilcelulosa puede ser determinado por la medición de la viscosidad (mPa·s) de 5 % en peso de etilcelulosa en una solución de 80/20 de tolueno/etanol. Los valores de viscosidad de la etilcelulosa pueden estar relacionados con el peso molecular de la etilcelulosa. En algunas realizaciones, una etilcelulosa de peso molecular superior se asocia con una mayor viscosidad. En algunas realizaciones, la etilcelulosa adecuada tiene un valor de viscosidad de aproximadamente 75 mPa·s o menos; aproximadamente 70 mPa·s o menos; aproximadamente 65 mPa·s o menos; aproximadamente 60 mPa·s o menos; aproximadamente 55 mPa·s o menos; aproximadamente 50 mPa·s o menos; aproximadamente 45 mPa·s o menos; aproximadamente 40 mPa·s o menos; aproximadamente 35 mPa·s o menos; aproximadamente 30 mPa·s o menos; aproximadamente 25 mPa·s o menos; aproximadamente 20 mPa·s o menos; aproximadamente 19 mPa·s o menos; aproximadamente 18 mPa·s o menos; aproximadamente 17 mPa·s o menos; aproximadamente 16 mPa·s o menos; aproximadamente 15 mPa·s o menos; aproximadamente 14 mPa·s o menos; aproximadamente 13 mPa·s o menos; aproximadamente 12 mPa·s o menos; aproximadamente 11 mPa·s o menos; aproximadamente 10 mPa·s o menos; aproximadamente 9 mPa·s o menos; aproximadamente 8 mPa·s o menos; aproximadamente 7 mPa·s o menos; aproximadamente 6 mPa·s o menos; aproximadamente 5 mPa·s o menos; aproximadamente 4 mPa·s o menos; aproximadamente 3 mPa·s o menos; aproximadamente 2 mPa·s o menos; o aproximadamente 1 mPa·s o menos. En algunas realizaciones, la etilcelulosa adecuada tiene un valor de viscosidad de aproximadamente 1 mPa·s a aproximadamente 75 mPa·s; aproximadamente 1 mPa·s a aproximadamente 70 mPa·s; aproximadamente 4 mPa·s a aproximadamente 70 mPa·s; aproximadamente 4 mPa·s a aproximadamente 65 mPa·s; aproximadamente 4 mPa·s a aproximadamente 60 mPa·s; aproximadamente 4 mPa·s a aproximadamente 55 mPa·s; aproximadamente 4 mPa·s a aproximadamente 50 mPa·s; aproximadamente 4 mPa·s a aproximadamente 45 mPa·s; aproximadamente 4 mPa·s a aproximadamente 40 mPa·s; aproximadamente 4 mPa·s a aproximadamente 35 mPa·s; aproximadamente 4 mPa·s a aproximadamente 30 mPa·s; aproximadamente 4 mPa·s a aproximadamente 25 mPa·s; aproximadamente 4 mPa·s a aproximadamente 20 mPa·s; aproximadamente 4 mPa·s a aproximadamente 15 mPa·s; aproximadamente 4 mPa·s a aproximadamente 14 mPa·s; aproximadamente 4 mPa·s a aproximadamente 13 mPa·s; aproximadamente 4 mPa·s a aproximadamente 12 mPa·s; aproximadamente 4 mPa·s a aproximadamente 11 mPa·s; aproximadamente 4 mPa·s a aproximadamente 10 mPa·s; aproximadamente 4 mPa·s a aproximadamente 9 mPa·s; aproximadamente 4 mPa·s a aproximadamente 8 mPa·s; aproximadamente 4 mPa·s a aproximadamente 7 mPa·s; aproximadamente 5 mPa·s a aproximadamente 9 mPa·s; o aproximadamente 6 mPa·s a aproximadamente 8 mPa·s.

Ejemplos de etilcelulosa adecuada disponible en el mercado incluyen Ethocel Medium 70 de Dow Chemical Co y etilcelulosa de grado N7 y T10 de Ashland Aqualon Functional Ingredients.

El grado N7 de la etilcelulosa de Ashland Aqualon Functional Ingredients utilizada en ciertas formulaciones tiene un peso molecular bajo y una viscosidad baja en la clase de sustitución de etoxilo estándar. El grado N7 de la etilcelulosa tiene una viscosidad de 7 mPa·s. El grado T10 de la etilcelulosa de Ashland Aqualon Functional Ingredients utilizada en ciertas formulaciones tiene un peso molecular bajo y una viscosidad baja y está en la clase de sustitución alta de etoxilo. El grado T10 de la etilcelulosa tiene una viscosidad de 10 mPa·s. De acuerdo con los conocimientos convencionales, los polímeros que tienen un mayor peso molecular y una mayor viscosidad deben maximizar la disuasión del abuso debido a las mejores características de formación de gel en disolventes orgánicos acuosos y polares. Sin embargo, en ciertas realizaciones, se ha encontrado que la etilcelulosa con un peso molecular más bajo y viscosidad más baja proporciona resultados mejorados en cuanto a la disuasión del abuso.

En algunas realizaciones, una composición terapéutica incluye etilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 15 % en peso a 25 % en peso; aproximadamente 18 % en peso a 22 % en peso; o aproximadamente 19 % en peso a 21 % en peso. En algunas realizaciones, una composición terapéutica que incluye etilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 15 % en peso; aproximadamente 16 % en peso; aproximadamente 17 % en peso; aproximadamente 18 % en peso; aproximadamente 19 % en peso; aproximadamente 20 % en peso; aproximadamente 21 % en peso; aproximadamente 22 % en peso; aproximadamente 23 % en peso; aproximadamente 24 % en peso; o aproximadamente 25 % en peso. En algunas realizaciones, una composición terapéutica incluye etilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 20,41 % en peso.

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

c. Otros agentes formadores de gel

5 Siguiendo las enseñanzas establecidas en la presente memoria, otros agentes formadores de gel adecuados pueden incluir uno o más de los polímeros siguientes: poli(alcohol vinílico), hidroxipropilmetilcelulosa, carbómeros, etilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato ftalato de celulosa y triacetato de celulosa, éter de celulosa, éster de celulosa, éter éster de celulosa y celulosa, resinas acrílicas que comprenden copolímeros sintetizados a partir de ésteres del ácido acrílico y metacrílico, el polímero acrílico se puede seleccionar del grupo que consiste en copolímeros del ácido acrílico y metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), 10 copolímero de ácido metacrílico y alquilamida, poli(metacrilato de metilo), polimetacrilato, copolímero de poli(metacrilato de metilo), poli(acrilamida), copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(anhidrido de ácido metacrílico) y copolímeros de glicidil metacrilato.

15 Cualquiera de los polímeros descritos anteriormente pueden combinarse entre sí o combinarse con otros polímeros adecuados y tales combinaciones están dentro del alcance de la presente invención.

20 Los agentes formadores de gel descritos anteriormente se pueden optimizar a la vista de las enseñanzas expuestas en la presente memoria, según sea necesario o se desee en términos de viscosidad, peso molecular, etc. La presente invención se puede utilizar para fabricar formulaciones de liberación inmediata y controlada de fármacos. Las formulaciones de liberación controlada pueden incluir preparaciones de liberación retardada, liberación bi-modal y multi-modal, extendida y preparaciones sólidas orales de liberación sostenida. En algunas realizaciones, las composiciones terapéuticas de liberación inmediata de la presente invención incluyen polímeros asociados con formulaciones de liberación controlada. En algunas realizaciones, una composición terapéutica de liberación 25 inmediata de la presente invención incluye polímeros asociados con formulaciones de liberación controlada en una cantidad de al menos aproximadamente 75 % en peso; al menos aproximadamente 70 % en peso; al menos aproximadamente 65 % en peso; al menos aproximadamente 60 % en peso; al menos aproximadamente 55 % en peso; al menos aproximadamente 50 % en peso; al menos aproximadamente 45 % en peso; al menos aproximadamente 40 % en peso; al menos aproximadamente 35 % en peso; al menos aproximadamente 30 % en peso; al menos aproximadamente 25 % en peso; al menos aproximadamente 20 % en peso; al menos aproximadamente 15 % en peso; al menos aproximadamente 10 % en peso; o al menos aproximadamente 5 % en peso.

3. Relaciones entre polímeros

35 En algunas realizaciones, un primer polímero gelificante está presente en combinación con uno o más polímeros formadores de gel diferentes. En ciertas realizaciones, el primer polímero formador de gel es hidroxipropil celulosa y un segundo polímero es un óxido de etileno tales como poli(óxido de etileno). En ciertas realizaciones, el primer polímero formador de gel es la etilcelulosa y un segundo polímero es un óxido de etileno tal como poli(óxido de etileno). En ciertas realizaciones, el primer polímero formador de gel es hidroxipropilcelulosa y un segundo polímero es etilcelulosa.

40 En una realización, la relación entre un primer polímero formador de gel y otro polímero formador de gel, en peso, es o es aproximadamente una de las siguientes relaciones: 10:1, 9:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9 y 1:10. En algunas realizaciones, pueden utilizarse dos polímeros formadores de gel diferentes. Tal como se usa en la presente memoria, "diferente" puede entenderse en el sentido de químicamente diferente y/o físicamente distinto, tales como las diferencias en la viscosidad, tamaño de partícula, forma, densidad, etc.

45 En una realización, la relación entre hidroxipropilcelulosa y otro polímero formador de gel, en peso, es o es aproximadamente una de las siguientes relaciones: 10:1, 9:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9 y 1:10. En una realización, la relación entre la etilcelulosa y otro polímero formador de gel, en peso, es o es aproximadamente una de las siguientes relaciones: 10:1, 9:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9 y 1:10. En una realización, la relación entre el poli(óxido de etileno) y otro polímero formador de gel, en peso, es o es aproximadamente una de las siguientes relaciones: 10:1, 9:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9 y 1:10.

50 En una realización, la relación entre la hidroxipropilcelulosa y el poli(óxido de etileno), en peso, es o es aproximadamente una de las siguientes relaciones: 10:1, 9:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9 y 1:10. En una realización, la relación entre la etilcelulosa y el poli(óxido de etileno), en peso, es o es aproximadamente una de las siguientes relaciones: 10:1, 9:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9 y 1:10. En una realización, la relación entre la hidroxipropilcelulosa y la etilcelulosa, en peso, es o es aproximadamente una de las siguientes relaciones: 10:1, 9:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9 y 1:10.

55 En otras realizaciones, la relación entre la hidroxipropilcelulosa y otro polímero formador de gel, en peso, es o está entre aproximadamente 5:1 y 1:10. En otras realizaciones, la relación entre la hidroxipropilcelulosa y otro polímero formador de gel, en peso, es o está entre aproximadamente 4:1 y 1:10. En otras realizaciones, la relación entre la

5 hidroxipropilcelulosa y otro polímero formador de gel, en peso, es o está entre aproximadamente 6:1 y 1:10. En otras realizaciones, la relación entre la hidroxipropilcelulosa y otro polímero formador de gel, en peso, es o está entre aproximadamente 7:1 y 1:10. En otras realizaciones, la relación entre la hidroxipropilcelulosa y otro polímero formador de gel, en peso, es o está entre aproximadamente 8:1 y 1:10. En otras realizaciones, la relación entre la hidroxipropilcelulosa y otro polímero formador de gel, en peso, es o está entre aproximadamente 9:1 y 1:10. En otras realizaciones, la relación entre la hidroxipropilcelulosa y otro polímero formador de gel, en peso, es o está entre aproximadamente 10:1 y 1:10.

10 En otras realizaciones, la relación entre el poli(óxido de etileno) y otro polímero formador de gel, en peso, es o está entre aproximadamente 5:1 y 1:10. En otras realizaciones, la relación entre el poli(óxido de etileno) y otro polímero formador de gel, en peso, es o está entre aproximadamente 4:1 y 1:10. En otras realizaciones, la relación entre el poli(óxido de etileno) y otro polímero formador de gel, en peso, es o está entre aproximadamente 6:1 y 1:10. En otras realizaciones, la relación entre el poli(óxido de etileno) y otro polímero formador de gel, en peso, es o está entre aproximadamente 7:1 y 1:10. En otras realizaciones, la relación entre el poli(óxido de etileno) y otro polímero formador de gel, en peso, es o está entre aproximadamente 8:1 y 1:10. En otras realizaciones, la relación entre el poli(óxido de etileno) y otro polímero formador de gel, en peso, es o está entre aproximadamente 9:1 y 1:10. En otras realizaciones, la relación entre el poli(óxido de etileno) y otro polímero formador de gel, en peso, es o está entre aproximadamente 10:1 y 1:10.

20 En otras realizaciones, la relación entre la etilcelulosa y otro polímero formador de gel, en peso, es o está entre aproximadamente 5:1 y 1:10. En otras realizaciones, la relación entre la etilcelulosa y otro polímero formador de gel, en peso, es o está entre aproximadamente 4:1 y 1:10. En otras realizaciones, la relación entre la etilcelulosa y otro polímero formador de gel, en peso, es o está entre aproximadamente 6:1 y 1:10. En otras realizaciones, la relación entre la etilcelulosa y otro polímero formador de gel, en peso, es o está entre aproximadamente 7:1 y 1:10. En otras realizaciones, la relación entre la etilcelulosa y otro polímero formador de gel, en peso, es o está entre aproximadamente 8:1 y 1:10. En otras realizaciones, la relación entre la etilcelulosa y otro polímero formador de gel, en peso, es o está entre aproximadamente 9:1 y 1:10. En otras realizaciones, la relación entre la etilcelulosa y otro polímero formador de gel, en peso, es o está entre aproximadamente 10:1 y 1:10.

30 En ciertas realizaciones, un polímero formador de gel que forma un gel en un disolvente acuoso está presente en combinación con un polímero formador de gel que forma un gel en un disolvente orgánico polar y/o no polar. En algunas realizaciones, la relación entre un polímero formador de gel que forma un gel en un disolvente acuoso y un polímero formador de gel que forma un gel en un disolvente no polar, en peso, es o es aproximadamente una de las siguientes relaciones: 10:1, 9:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, y 1:10.

35 En otras realizaciones, la relación entre un polímero formador de gel que forma un gel en un disolvente acuoso y un polímero formador de gel que forma un gel en un disolvente orgánico polar y/o no polar, en peso, es o está entre aproximadamente 5:1 y 1:10. En otras realizaciones, la relación entre un polímero formador de gel que forma un gel en un disolvente acuoso y un polímero formador de gel que forma un gel en un disolvente orgánico polar y/o no polar, en peso, es o está entre aproximadamente 4:1 y 1:10. En otras realizaciones, la relación entre un polímero formador de gel que forma un gel en un disolvente acuoso y un polímero formador de gel que forma un gel en un disolvente orgánico polar y/o no polar, en peso, es o está entre aproximadamente 6:1 y 1:10. En otras realizaciones, la relación entre un polímero formador de gel que forma un gel en un disolvente acuoso y un polímero formador de gel que forma un gel en un disolvente orgánico polar y/o no polar, en peso, es o está entre aproximadamente 7:1 y 1:10. En otras realizaciones, la relación entre un polímero formador de gel que forma un gel en un disolvente acuoso y un polímero formador de gel que forma un gel en un disolvente orgánico polar y/o no polar, en peso, es o está entre aproximadamente 8:1 y 1:10. En otras realizaciones, la relación entre un polímero formador de gel que forma un gel en un disolvente acuoso y un polímero formador de gel que forma un gel en un disolvente orgánico polar y/o no polar, en peso, es o está entre aproximadamente 9:1 y 1:10. En otras realizaciones, la relación entre un polímero formador de gel que forma un gel en un disolvente acuoso y un polímero formador de gel que forma un gel en un disolvente orgánico polar y/o no polar, en peso, es o está entre aproximadamente 10:1 y 1:10.

55 En algunas realizaciones, una composición incluye tres o más polímeros formadores de gel, en la que, la relación entre cualquiera de los dos polímeros formadores de gel está de acuerdo con las relaciones anteriores.

60 C. Componentes adicionales

La presente invención también puede incluir opcionalmente otros ingredientes para mejorar la fabricación de la forma farmacéutica de una composición farmacéutica de la presente invención y/o alterar el perfil de liberación de una forma farmacéutica que incluye una composición farmacéutica de la presente invención, incluyendo materiales de carga, agentes disgregantes, sustancia de deslizamiento, y lubricantes.

65 1. Cargas

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 medio de partícula que varía de 20 a aproximadamente 200 μm , preferiblemente aproximadamente 100 μm . En algunas realizaciones, la densidad varía de 1,512 a 1,668 g/cm^3 . En ciertas realizaciones, la celulosa microcristalina adecuada debe tener un peso molecular de aproximadamente 36.000. Otros componentes pueden incluir azúcares y/o polioles.

Un ejemplo de celulosa microcristalina adecuada disponible en el mercado adecuado incluye Avicel PH102 de FMC Corporation.

En algunas realizaciones, una composición terapéutica incluye celulosa microcristalina en una cantidad de aproximadamente 20 % en peso a aproximadamente 35 % en peso; aproximadamente 22 % en peso a aproximadamente 32 % en peso; aproximadamente 24 % en peso a aproximadamente 30 % en peso; o aproximadamente 26 % en peso a aproximadamente 28 % en peso. En algunas realizaciones, una composición terapéutica incluye celulosa microcristalina en una cantidad de aproximadamente 20 % en peso; aproximadamente 21 % en peso; aproximadamente 22 % en peso; aproximadamente 23 % en peso; aproximadamente 24 % en peso; aproximadamente 25 % en peso; aproximadamente 26 % en peso; aproximadamente 27 % en peso; aproximadamente 28 % en peso; aproximadamente 29 % en peso; aproximadamente 30 % en peso; aproximadamente 31 % en peso; aproximadamente 32 % en peso; aproximadamente 33 % en peso; aproximadamente 34 % en peso; o aproximadamente 35 % en peso. En algunas realizaciones, una composición terapéutica incluye aproximadamente 26,94 % en peso.

En ciertas realizaciones, una composición terapéutica incluye celulosa microcristalina en una cantidad de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 160 mg; aproximadamente 105 mg a aproximadamente 155 mg; aproximadamente 110 mg a aproximadamente 150 mg; aproximadamente 115 mg a aproximadamente 145 mg; aproximadamente 120 mg a aproximadamente 140 mg; aproximadamente 125 mg a aproximadamente 135 mg; o aproximadamente 120 mg a aproximadamente 135 mg. En ciertas realizaciones, una composición terapéutica incluye celulosa microcristalina en una cantidad de aproximadamente 100 mg; aproximadamente 105 mg; aproximadamente 110 mg; aproximadamente 115 mg; aproximadamente 120 mg; aproximadamente 125 mg; aproximadamente 130 mg; aproximadamente 135 mg; aproximadamente 140 mg; aproximadamente 145 mg; aproximadamente 150 mg; o 1,55 mg. En algunas realizaciones, una composición terapéutica incluye aproximadamente 132 mg de celulosa microcristalina.

En algunas realizaciones de la invención, las cargas que pueden estar presentes en aproximadamente 10 a 65 por ciento en peso seco, también funcionan como aglutinantes en el sentido de que no sólo imparten propiedades cohesivas al material dentro de la formulación, sino que también pueden aumentar el peso a granel de una formulación directamente comprimible (como se describe a continuación) para lograr un peso de la formulación aceptable para la compresión directa. En algunas realizaciones, las cargas adicionales no necesitan proporcionar el mismo nivel de propiedades de cohesión como los aglutinantes seleccionados, pero pueden ser capaces de contribuir a la homogeneidad de la formulación y resistir la segregación de la formulación una vez mezclada. Además, las cargas preferidas no tienen un efecto perjudicial sobre la capacidad de flujo de la composición o el perfil de disolución de los comprimidos formados.

2. Disgregantes

La presente invención incluye uno o más disgregantes farmacéuticamente aceptables, como se define en las reivindicaciones. Tales disgregantes son conocidos para un experto en la materia. En algunas realizaciones, una composición terapéutica incluye crospovidona (tal como, Polyplasdone® XL) que tiene un tamaño de partícula de aproximadamente 400 μm y una densidad de aproximadamente 1,22 g/ml . En algunas realizaciones, los disgregantes pueden incluir, pero no se limitan a, glicolato sódico de almidón (Explotab®) que tiene un tamaño de partícula de aproximadamente 104 μm y una densidad de aproximadamente 0,756 g/ml , almidón (por ejemplo, almidón 21) que tiene un tamaño de partícula de aproximadamente 2 a aproximadamente 32 μm y una densidad de aproximadamente 0,462 g/ml y croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol) que tiene un tamaño de partícula de aproximadamente 37 a aproximadamente 73,7 μm y una densidad de aproximadamente 0,529 g/ml . El disgregante seleccionado debe contribuir a la compresibilidad, fluidez y homogeneidad de la formulación. Además, el disgregante puede minimizar la segregación y proporcionar un perfil de liberación inmediata a la formulación. Por fármaco de liberación inmediata se entiende en la técnica los fármacos que se disuelven sin intención de retardar o prolongar la disolución o absorción del fármaco después de la administración, en comparación con productos que se formulan para que el fármaco esté disponible durante un periodo prolongado después de la administración. En algunas realizaciones, el disgregante(s) está presente en una cantidad de aproximadamente 2 % en peso a aproximadamente 25 % en peso.

En algunas realizaciones, una composición terapéutica incluye crospovidona en una cantidad de aproximadamente 15 % en peso a aproximadamente 25 % en peso; aproximadamente 18 % en peso a aproximadamente 22 % en peso; o aproximadamente 19 % en peso a aproximadamente 21 % en peso. En algunas realizaciones, una composición terapéutica incluye crospovidona en una cantidad de aproximadamente 15 % en peso; aproximadamente 16 % en peso; aproximadamente 17 % en peso; aproximadamente 18 % en peso;

aproximadamente 19 % en peso; aproximadamente 20 % en peso; aproximadamente 21 % en peso; aproximadamente 22 % en peso; aproximadamente 23 % en peso; aproximadamente 24 % en peso; o aproximadamente 25 % en peso. En algunas realizaciones, una composición terapéutica incluye crospovidona en una cantidad de aproximadamente 20,41 % en peso.

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

3. Sustancia de deslizamiento

En una realización, la presente invención puede incluir uno o más sustancia de deslizamiento farmacéuticamente aceptables, incluyendo pero sin limitarse a, dióxido de silicio coloidal. En una realización, el dióxido de silicio coloidal (Cab-O-Sil®) que tiene una densidad de aproximadamente 0,029 a aproximadamente 0,040 g/ml se puede utilizar para mejorar las características de flujo de la formulación. Tales agentes de deslizamiento se pueden proporcionar en una cantidad de aproximadamente 0,1 % en peso a aproximadamente 1 % en peso; aproximadamente 0,2 % en peso a aproximadamente 0,8 % en peso; o aproximadamente 0,2 a aproximadamente 6 % en peso. En algunas realizaciones, una composición terapéutica incluye una sustancia de deslizamiento en una cantidad de aproximadamente 0,1 % en peso; aproximadamente 0,2 % en peso; aproximadamente 0,3 % en peso; aproximadamente 0,4 % en peso; aproximadamente 0,5 % en peso; aproximadamente 0,6 % en peso; aproximadamente 0,7 % en peso; aproximadamente 0,8 % en peso; aproximadamente 0,9 % en peso; o aproximadamente 1 % en peso. En algunas realizaciones, una composición terapéutica incluye una sustancia de deslizamiento en una cantidad de aproximadamente 0,41 % en peso. En algunas realizaciones, una composición terapéutica incluye una sustancia de deslizamiento en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg; aproximadamente 1 mg a aproximadamente 5 mg; o aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3 mg. En algunas realizaciones, una composición terapéutica incluye una sustancia de deslizamiento en una cantidad de aproximadamente 1 mg; aproximadamente 2 mg; aproximadamente 3 mg; aproximadamente 4 mg; aproximadamente 5 mg; aproximadamente 6 mg; aproximadamente 7 mg; aproximadamente 8 mg; sobre 9 mg; o aproximadamente 10 mg.

Se entenderá, sobre la base de esta invención, sin embargo, que aunque el dióxido de silicio coloidal es una sustancia de deslizamiento en particular, se sabe que otros agentes de deslizamiento que tienen propiedades similares o que están en desarrollo, podrían utilizarse siempre que sean compatibles con otros excipientes y el principio activo en la formulación y que no afecten significativamente a la capacidad de flujo, homogeneidad y capacidad de compresión de la formulación.

4. Lubricantes

En una realización, la presente invención puede incluir uno o más lubricantes farmacéuticamente aceptables, incluyendo pero, sin limitarse a, estearato de magnesio. En algunas realizaciones, el estearato de magnesio tiene un tamaño de partícula de aproximadamente 450 a aproximadamente 550 μm y una densidad de aproximadamente 1,00 a aproximadamente 1,80 g/ml. En algunas realizaciones de la presente invención, una composición terapéutica incluye estearato de magnesio que tiene un tamaño de partícula de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 μm y una densidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,1 g/ml. En ciertas realizaciones, el estearato de magnesio puede contribuir a reducir la fricción entre una pared de la matriz y una composición farmacéutica de la presente invención durante la compresión y puede facilitar la expulsión de los comprimidos, lo que facilita el procesamiento. En algunas realizaciones, el lubricante resiste la adherencia a los punzones y matrices y/o ayuda en el flujo del polvo en una tolva y/o en un troquel. En algunas realizaciones, los lubricantes adecuados son estables y no se polimerizan dentro de la formulación una vez combinada. Otros lubricantes que presentan propiedades aceptables o comparables incluyen ácido esteárico, aceites hidrogenados, estearil fumarato de sodio, polietilenglicoles y Lubritab®.

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

mg; aproximadamente 1,5 mg; aproximadamente 2 mg; aproximadamente 2,5 mg; aproximadamente 3 mg; aproximadamente 4 mg; aproximadamente 5 mg; aproximadamente 6 mg; aproximadamente 7 mg; aproximadamente 8 mg; aproximadamente 9 mg; o aproximadamente 10 mg.

5 En ciertas realizaciones, los criterios más importantes para la selección de los excipientes son que los excipientes deben lograr una buena uniformidad de contenido y liberar el principio activo como se desee. Los excipientes, al tener excelentes propiedades de unión, y la homogeneidad, así como buena compresibilidad, cohesividad y capacidad de flujo en forma mezclada, minimizan la segregación de los polvos en la tolva durante la compresión directa.

10

10 II. Métodos de fabricación

En algunas realizaciones, cualquiera de los componentes puede o puede no estar secuestrado por los otros componentes durante la fabricación o en la forma farmacéutica final (por ejemplo, comprimido o cápsula). En algunas realizaciones, uno o más de los componentes (por ejemplo, polímeros formadores de gel, incluyendo poli(óxido de etileno), hidroxipropilcelulosa y etilcelulosa, disgregante, cargas y/o fármacos susceptibles al abuso) pueden estar secuestrados. En algunas realizaciones, uno o más de los componentes (por ejemplo, polímeros formadores de gel, incluyendo poli(óxido de etileno), hidroxipropilcelulosa, y etilcelulosa, disgregante, cargas y/o fármacos susceptibles al abuso) se combinan y/o mezclan de tal manera que la totalidad o una parte de los componentes están en contacto con otros componentes y/o no están secuestrados.

15

20

Una composición farmacéutica de la presente invención que incluye uno o más fármacos, uno o más de los agentes formadores de gel y opcionalmente otros componentes, puede ser adecuadamente modificada y procesada para formar una forma farmacéutica de la presente invención. De esta manera, una composición de disuasión del abuso comprende agentes formadores de gel, eméticos y cualquier otro componente opcional que se pueden superponer sobre, revestir sobre, aplicar a, mezclar con, formar en una matriz con y/o combinar con un fármaco y opcionalmente otros componentes, proporcionando de este modo una composición terapéutica de la presente invención.

25

Las formulaciones adecuadas y formas farmacéuticas de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, polvos, cápsulas, píldoras, supositorios, geles, cápsulas de gelatina blanda, cápsulas y comprimidos fabricados a partir de una composición farmacéutica de la presente invención. Las formas farmacéuticas pueden tener cualquier forma, incluyendo la forma regular o irregular, dependiendo de las necesidades del experto.

30

Los comprimidos que incluyen las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser comprimidos de compresión directa o comprimidos de compresión no directa. En algunas realizaciones, una forma farmacéutica de la presente invención puede fabricarse por granulación en húmedo y granulación en seco y (por ej., la compresión doble o compactación con rodillo). El método de preparación y el tipo de excipientes se seleccionan para obtener las características físicas deseadas de la formulación del comprimido que permitan la rápida compresión de los comprimidos. Después de la compresión, los comprimidos deben tener un número de atributos adicionales tales como aspecto, dureza, capacidad de disgregación y un perfil de disolución aceptable.

35

40

La elección de los materiales de carga y otros excipientes normalmente dependen de las propiedades químicas y físicas del fármaco, el comportamiento de la mezcla durante el procesamiento y las propiedades de los comprimidos finales. El ajuste de estos parámetros se entiende que está dentro del conocimiento general de un experto en la técnica relevante. Las cargas y excipientes adecuados se han descrito anteriormente con mayor detalle.

45

La fabricación de una forma farmacéutica de la presente invención puede implicar la compresión directa y los métodos de granulación húmeda y seca, incluyendo la compresión doble y la compactación por rodillo. En algunas realizaciones, se prefiere el uso de técnicas de compresión directa debido al tiempo de procesamiento más bajo y a las ventajas en cuanto a costes. En algunas realizaciones, los procesos adecuados pueden incluir pero no se limitan a recubrimiento por pulverización, secado por pulverización, deposición electrostática, coprecipitación y extrusión de fusión en caliente.

50

En consecuencia, y como se describe más adelante, una composición farmacéutica directamente comprimible de la presente invención puede ser diseñada siguiendo las enseñanzas expuestas en la presente memoria que pueden disuadir a uno o más de a) abuso parenteral de un fármaco, b) abuso por inhalación de un fármaco, c) abuso oral de un fármaco y d) conversión de un fármaco utilizando procesos ilícitos.

55

Las etapas para la fabricación de las composiciones o formas farmacéuticas incluyen la etapa de proporcionar uno o más fármacos descritos anteriormente y una cantidad de polímero formador de gel que tiene un peso molecular deseado o viscosidad como se describe anteriormente y/o proporcionar un disgregante y otros componentes en las cantidades como se ha descrito anteriormente.

60

Mediante el control del peso molecular y/o la viscosidad del polímero formador de gel, se puede formar una composición terapéutica adecuada para su uso para disuasión del abuso de fármacos. En algunas realizaciones, además de las vías de abuso indicadas anteriormente, una composición de acuerdo con la presente invención inhibe

65

la conversión de un fármaco o compuesto precursor en un fármaco susceptible de abuso.

III. Disuasión del abuso

5 En una realización, menos de o igual a aproximadamente 95 %, 94 %, 70 %, 60 %, 54 %, 50 %, 45 %, 40 %, 36 %, 32 %, 30 %, 27 %, 20 %, 10 %, 9 %, 6 %, 5 %, 3 %, 2 % o 1 % de la cantidad total de un fármaco susceptible de abuso se recupera de un disolvente, en contacto con una forma farmacéutica de la presente invención. En una realización, nada o sustancialmente nada de la cantidad total de un fármaco susceptible de abuso es recuperable a partir de un disolvente en contacto con una forma farmacéutica de la presente invención.

10

A. Disuasión del abuso por vía parenteral o intranasal y del exceso de consumo

15 Los métodos comunes de abuso de una formulación que contiene un fármaco incluyen el abuso 1) parenteral, 2) intranasal y 3) la ingestión oral repetida de cantidades excesivas de la formulación. Con el fin de disuadir de tal abuso, las composiciones terapéuticas de la presente invención pueden incluir polímeros que exhiben un alto grado de viscosidad tras el contacto con un disolvente adecuado. El aumento de la viscosidad puede desalentar al abusador de inyectar el gel por vía intravenosa o por vía intramuscular evitando que el abusador transfiera cantidades suficientes de la solución a una jeringa. Del mismo modo, el aumento de la viscosidad desalienta el abusador de la inhalación.

20

Como se señaló anteriormente, se ha encontrado que en ciertas realizaciones, un polímero de viscosidad más baja proporcionará mejores resultados.

Calidad	Peso molecular (Da)	Viscosidad (mPas)	Forma de la partícula	Tamaño de las partículas D ⁵⁰ μm	Densidad aparente (g/cm ³)	Densidad compactada (g/cm ³)
MF	850.000	4.000-6.500 al 2 %	Estructura esponjosa	916	0,433	0,537
HF	1.150.000	1.500-3.000 al 1 %	Redondeada con defectos	520	0,404	0,508

25 Basado en la compresión convencional, la hidroxipropilcelulosa de grado MF, que tiene una viscosidad más alta, debería maximizar las características de disuasión del abuso de las realizaciones de la presente invención. Sin embargo, en ciertas realizaciones, se ha encontrado que el grado HF, que tiene una viscosidad reducida, proporciona mejores resultados de disuasión del abuso.

30 Por otra parte, como se muestra en la Fig. 1, los resultados de jeringabilidad en agua mejoran significativamente. Por jeringabilidad se entiende una medida cualitativa o cuantitativa para describir la inyectabilidad de una solución. En la Figura 1, un valor más alto de jeringabilidad se correlaciona con una mayor resistencia al abuso. Los resultados muestran que solo la hidroxipropilcelulosa proporciona una resistencia al abuso superior en comparación con el control cuando se expone a un volumen de agua.

35

B. Disuasión de la conversión a través de métodos ilícitos

40 Los abusadores también pueden intentar utilizar los fármacos lícitos, de venta libre y/o de prescripción o cualquier tipo de compuestos precursores para la fabricación ilícita de otros fármacos. Tal como se usa en la presente memoria, un compuesto precursor es cualquier compuesto que puede ser utilizado como parte de una síntesis química para la fabricación de un fármaco que es susceptible de abuso. Tales compuestos precursores normalmente se pueden extraer con un alto rendimiento, y por lo tanto, utilizarse en una síntesis química.

45 De acuerdo con ello, las composiciones de algunas realizaciones de la presente invención pueden restringir, reducir o disminuir la capacidad de extracción del fármaco antes de la conversión del fármaco en otro fármaco, tal como la pseudoefedrina a partir de formas farmacéuticas de pseudoefedrina para su uso eventual en la fabricación de metanfetamina o metcatinona. En algunas realizaciones, las composiciones terapéuticas de la presente invención pueden inhibir la conversión de la pseudoefedrina en metanfetamina o metcatinona mediante la formación de una barrera de gel cuando los comprimidos se ponen en contacto con el espectro completo de disolventes, incluyendo disolventes orgánicos no polares, disolventes orgánicos polares y disolventes acuosos. Ejemplos de tales disolventes incluyen, pero no se limitan a, agua y metanol.

50

55 La conversión de ciertos compuestos precursores, incluyendo, pseudoefedrina en metanfetamina puede ser intentada por varios métodos, incluyendo el método nazi, el método del fósforo rojo y el método de agitación y horneado. En algunas realizaciones, las composiciones terapéuticas de la presente invención inhiben la extracción de un compuesto precursor de la formulación original.

Ejemplo 1

En una realización, una composición terapéutica incluye pseudoefedrina HCl, poli(óxido de etileno), hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, celulosa microcristalina, crospovidona, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. La composición terapéutica puede incluir pseudoefedrina HCl en una cantidad de aproximadamente 6,12 % en peso, poli(óxido de etileno) en una cantidad de aproximadamente 5,10 % en peso; hidroxipropilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 20,41 % en peso; etilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 20,41 % en peso; celulosa microcristalina en una cantidad de aproximadamente 26,94 % en peso, crospovidona en una cantidad de aproximadamente 20,41 % en peso; dióxido de silicio coloidal en una cantidad de aproximadamente 0,41 % en peso y estearato de magnesio en una cantidad de aproximadamente 0,20 % en peso. Un comprimido de 490 mg de dicha formulación puede incluir 30 mg de pseudoefedrina HCl; 25 mg de poli(óxido de etileno); 100 mg de hidroxipropilcelulosa; 100 mg de etilcelulosa; 132 mg de celulosa microcristalina; 100 mg de crospovidona; 2 mg de dióxido de silicio coloidal y 1 mg de estearato de magnesio. En dicha realización, la hidroxipropilcelulosa adecuada tiene un peso molecular de aproximadamente 1.150.000 y una viscosidad de aproximadamente 1.500 a aproximadamente 3.000 mPa·s. La etilcelulosa adecuada puede tener un contenido de etoxilo de aproximadamente 45 % a aproximadamente 47 %. Dicha composición terapéutica puede proporcionar un producto de liberación inmediata.

Una realización de la presente invención incluye:

Componente	mg por comprimido	% (peso/peso)
Pseudoefedrina HCl	30	6,12
Poli (óxido de etileno) (Polyox WSR coagulante)	25	5,10
Hidroxipropilcelulosa Klucel HF	100	20,41
Etilcelulosa (Ethocel, contenido de etoxilo medio (70 mPa·s)	100	20,41
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)	132	26,94
Crospovidona (Polypladone XL)	100	20,41
Dióxido de silicio coloidal (Cab-O-Sil M-5P)	2	0,41
Estearato de magnesio	1	0,20
Total	490	100,00

La formulación demuestra un producto de liberación inmediata que puede inhibir la conversión de la pseudoefedrina en metanfetamina o metcatinona mediante la formación de una barrera de gel cuando los comprimidos se ponen en contacto con el espectro completo de disolventes, incluyendo disolventes orgánicos no polares, disolventes orgánicos polares, y disolventes acuosos. Ejemplos de tales disolventes incluyen, pero no se limitan a agua, alcohol isopropílico, acetona y éter dietílico.

La conversión de pseudoefedrina en metanfetamina se evaluó utilizando tres métodos conocidos - el método nazi, el método del fósforo rojo y el método de agitación y horneado. Se intentó un método de conversión adicional basado en la extracción en agua a pH 1. Cada experimento se llevó a cabo utilizando 100 comprimidos de pseudoefedrina de la formulación indicada anteriormente en este Ejemplo. Cada intento demostraba la capacidad inhibida para recuperar o convertir la pseudoefedrina en metanfetamina. Los métodos y la conversión resultante se describen con más detalle a continuación.

Simulación del método nazi

El Método nazi se basa en la extracción con disolvente acuoso (agua) y se sabe que es empleado en la producción a gran, mediana y pequeña escala de metanfetamina.

Se molieron 100 comprimidos de pseudoefedrina con un molinillo de café. Las pastillas en polvo se agitaron con 500 a 750 ml de agua desionizada con una barra de agitación magnética durante una hora en un vaso de precipitados. La mezcla se filtró a través de un filtro de papel acanalado o de un filtro de café. La siguiente etapa en el método nazi es eliminar el disolvente del filtrado por destilación para recuperar la pseudoefedrina sólida. En este caso, sin embargo, no se recuperó pseudoefedrina en esta etapa y se terminó el proceso. No se pudo recuperar pseudoefedrina de la formulación utilizando este método de extracción en agua.

Simulación del método del fósforo rojo

El método del fósforo rojo se basa en la extracción con disolventes orgánicos polares (metanol) y se sabe que es empleado en la producción a gran, mediana y pequeña escala de metanfetamina.

Se molieron 100 comprimidos de pseudoefedrina con un molinillo de café. Las pastillas en polvo se agitaron con 500 a 750 ml de metanol con una barra de agitación magnética durante una hora en un vaso de precipitados. La mezcla se filtró a través de un filtro de papel acanalado o de un filtro de café. La siguiente etapa en el método del fósforo rojo es eliminar el disolvente del filtrado por destilación para recuperar la pseudoefedrina sólida. En este caso, sin embargo, no se recuperó pseudoefedrina en esta etapa y se terminó el proceso. No se pudo recuperar pseudoefedrina de la formulación utilizando este método de extracción en metanol.

Simulación del método de agitación y horneado

El método de agitación y horneado se conoce generalmente por ser empleado para la producción a pequeña escala (cantidades de gramos) de metanfetamina usando éter dietílico como disolvente orgánico no polar.

Se molieron 100 comprimidos de pseudoefedrina con un molinillo de café. Las pastillas en polvo se mezclaron con % de tazas (o aproximadamente 180 ml) de nitrato de amonio. El polvo se transfirió a una botella de 1 l y se combinó con 450 ml de éter dietílico, ½ tapón de botella de hidróxido sódico triturado (se anotó la cantidad de gramos) y 1 tapón de botella de agua (se anotó la cantidad de ml). La botella se cerró y la mezcla se agitó con una barra de agitación magnética durante 5 minutos antes de liberar la presión. Cada 20 minutos se añadieron agitando ½ tapón de hidróxido sódico triturado (se anotó la cantidad de gramos) hasta que se hubo añadido un total de 30 g de hidróxido sódico durante 2 horas. A continuación, la mezcla se filtró a través de papel de filtro acanalado en un matraz de 1 l. Se burbujeó gas cloruro de hidrógeno a través del filtrado durante aproximadamente 1 minuto. El hidrocloreuro de pseudoefedrina precipitado se recogió por decantación del líquido o filtración.

El rendimiento típico a partir del producto comercial es de aproximadamente 85 %. Al analizar el sólido seco, en diferentes iteraciones se constató que a lo sumo se había recuperado sólo aproximadamente el 53 % de la pseudoefedrina.

Simulación de un método propio

El intento de conversión adicional se basó en la extracción con agua a un pH de 1. Se molieron 100 comprimidos de pseudoefedrina con un molinillo de café. Las pastillas en polvo se agitaron a continuación con 250 ml de agua desionizada con una barra de agitación de plástico en un vaso de precipitados de 1 l. Se añadieron 100 ml de HCl concentrado y la mezcla se agitó con una barra de agitación magnética durante 1 hora. La mezcla se filtró a continuación a través de un filtro de papel acanalado o de un filtro de café. La siguiente etapa en el método fue eliminar el disolvente del filtrado por destilación para recuperar la pseudoefedrina HCl. En este caso, sin embargo, no se recuperó pseudoefedrina en esta etapa y se terminó el proceso. No se pudo recuperar pseudoefedrina de la formulación utilizando este método de extracción.

Ejemplo 2

En una realización, una composición terapéutica incluye pseudoefedrina HCl, poli(óxido de etileno), hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, celulosa microcristalina, crospovidona, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. La composición terapéutica puede incluir pseudoefedrina HCl en una cantidad de aproximadamente 6,1 % en peso, poli(óxido de etileno) en una cantidad de aproximadamente 5,1 % en peso; hidroxipropilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 20,4 % en peso; etilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 20,4 % en peso; celulosa microcristalina en una cantidad de aproximadamente 26,94 % en peso, crospovidona en una cantidad de aproximadamente 20,4 % en peso; dióxido de silicio coloidal en una cantidad de aproximadamente 0,4 % en peso y estearato de magnesio en una cantidad de aproximadamente 0,2 % en peso. Un comprimido de 490 mg de dicha formulación puede incluir 30 mg de pseudoefedrina HCl; 25 mg de poli(óxido de etileno); 100 mg de hidroxipropilcelulosa; 100 mg de etilcelulosa; 132 mg de celulosa microcristalina; 100 mg de crospovidona; 2 mg de dióxido de silicio coloidal y 1 mg de estearato de magnesio. En dicha realización, la hidroxipropilcelulosa adecuada tiene un peso molecular de aproximadamente 1.150.000 y una viscosidad de aproximadamente 1.500 a aproximadamente 3.000 mPa·s. La etilcelulosa adecuada pueden tener un contenido de etoxilo de aproximadamente 48 % a aproximadamente 49,5 %. Dicha composición terapéutica puede proporcionar un producto de liberación inmediata.

Una realización de la presente invención incluye:

Componente	mg por comprimido	% (peso/peso)
Pseudoefedrina HCl	30	6,1
Poli(óxido de etileno) (Polyox WSR coagulante)	25	5,1
Hidroxipropilcelulosa (Klucel HF)	100	20,4
Etilcelulosa (7 mPa·s) (Aqualon grado N7, contenido de etoxilo estándar)	100	20,4
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)	132	26,9

Crospovidona (Polyplasdona XL)	100	20,4
Dióxido de silicio coloidal (Cab-O-Sil M-5P)	2	0,4
Estearato de magnesio	1	0,2
Total	490	100,0

5 La formulación demuestra un producto de liberación inmediata que puede inhibir la conversión de la pseudoefedrina en metanfetamina o metcatinona mediante la formación de una barrera de gel cuando los comprimidos se ponen en contacto con el espectro completo de disolventes, incluyendo disolventes orgánicos no polares, disolventes orgánicos polares y disolventes acuosos. Ejemplos de tales disolventes incluyen, pero no se limitan a, agua, etanol, acetona y éter dietílico.

10 La recuperación y la conversión de la pseudoefedrina en metanfetamina se evaluó utilizando el método nazi, el método del fósforo rojo y el método de agitación y horneado, como se ha descrito anteriormente. No se pudo recuperar pseudoefedrina de la formulación utilizando ninguno de los tres métodos para convertir en metanfetamina.

Ejemplo 3

15 En una realización, una composición terapéutica incluye pseudoefedrina HCl, poli(óxido de etileno), hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, celulosa microcristalina, crospovidona, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. La composición terapéutica puede incluir pseudoefedrina HCl en una cantidad de aproximadamente 6,1 % en peso, poli(óxido de etileno) en una cantidad de aproximadamente 5,1 % en peso; hidroxipropilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 20,4 % en peso; etilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 20,4 % en peso; celulosa microcristalina en una cantidad de aproximadamente 26,94 % en peso, crospovidona en una cantidad de aproximadamente 20,4 % en peso; dióxido de silicio coloidal en una cantidad de aproximadamente 0,4 % en peso y estearato de magnesio en una cantidad de aproximadamente 0,2 % en peso. Un comprimido de 490 mg de dicha formulación puede incluir 30 mg de pseudoefedrina HCl; 25 mg de poli(óxido de etileno); 100 mg de hidroxipropilcelulosa; 100 mg de etilcelulosa; 132 mg de celulosa microcristalina; 100 mg de crospovidona; 2 mg de dióxido de silicio coloidal y 1 mg de estearato de magnesio. En dicha realización, la hidroxipropilcelulosa adecuada tiene un peso molecular de aproximadamente 1.150.000 y una viscosidad de aproximadamente 1.500 a 25 aproximadamente 3.000 mPa·s. La etilcelulosa adecuada puede tener un contenido de etoxilo de aproximadamente 49,6 % a aproximadamente 51 %. Dicha composición terapéutica puede proporcionar un producto de liberación inmediata.

30 Una realización de la presente invención incluye:

Componente	mg por comprimido	% (peso/peso)
Pseudoefedrina HCl	30	6,1
Poli(óxido de etileno) (Polyox WSR coagulante)	25	5,1
Hidroxipropilcelulosa (Klucel HF)	100	20,4
Etilcelulosa (10 mPa·s) (Aqualon grado T10, contenido de etoxilo alto)	100	20,4
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)	132	26,9
Crospovidona (Polyplasdona XL)	100	20,4
Dióxido de silicio coloidal (Cab-O-Sil M-5P)	2	0,4
Estearato de magnesio	1	0,2
Total	490	100,0

35 La formulación demuestra un producto de liberación inmediata que puede inhibir la conversión de pseudoefedrina en metanfetamina o metcatinona mediante la formación de una barrera de gel cuando los comprimidos se ponen en contacto con el espectro completo de disolventes, incluyendo disolventes orgánicos no polares, disolventes orgánicos polares y disolventes acuosos. Ejemplos de tales disolventes incluyen, pero no se limitan a, agua, alcohol isopropílico, acetona y éter dietílico.

40 La conversión de pseudoefedrina en metanfetamina se evaluó usando el método nazi, el método del fósforo rojo y el método de agitación y horneado, como se describe anteriormente en el Ejemplo 1. No se pudo recuperar pseudoefedrina de la formulación utilizando ninguno de los tres métodos para convertir en metanfetamina.

Ejemplo 4

45 Se evaluó la conversión de pseudoefedrina en metanfetamina para varias formulaciones utilizando como referencia el método de agitación y horneado como se describe anteriormente.

ID Formulación	% Recuperado
Sudafed	~ 76,7
Formulación original	42,7 - 53
Formulación de PE-EC G comprimidos [PE-EC 100 Aqualon T10 Comprimidos)	Nada
Formulación de PE-EC H comprimidos [PE-EC 100 Aqualon N7 Comprimidos)	Nada

La formulación original es la formulación descrita en el Ejemplo 1. La formulación G es la formulación descrita en el Ejemplo 3 y la Formulación H es la formulación descrita en el Ejemplo 2.

- 5 De acuerdo con ello, las formulaciones descritas en la presente memoria incluyen una HPC de menor viscosidad que presentaba una mayor disuasión del abuso con respecto a la jeringabilidad. Tales formulaciones también exhiben una reducción mejorada en la recuperabilidad de los compuestos que pueden utilizarse en la síntesis de un fármaco que es susceptible de abuso. Además, las formulaciones descritas en la presente memoria que incluyen una HPC de viscosidad más baja y una EC de viscosidad más baja presentan una mayor disuasión del abuso con respecto a la jeringabilidad, así como una reducción significativamente mayor en la recuperabilidad de los compuestos que pueden utilizarse en la síntesis de un fármaco que es susceptible de abuso.

15 Por ejemplo, mientras que la formulación del Ejemplo 1 reduce suficientemente la recuperación de pseudoefedrina, los Ejemplos 2 y 3 bloqueaban cualquier recuperación de pseudoefedrina.

Algunas variaciones menores en los valores de recuperación pueden estar basadas en la técnica y en otros factores conocidos para un experto en la técnica.

20 Además de los ejemplos 1-4 mencionados anteriormente que demuestran una recuperación de la extracción reducida mediante técnicas de extracción y conversión de uso común para la pseudoefedrina, se muestran ejemplos adicionales de otros fármacos de abuso para formulaciones de liberación controlada e inmediata.

Ejemplo 5 (Referencia)

25 En una realización, una composición terapéutica incluye clorhidrato de metadona, poli(óxido de etileno), hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, celulosa microcristalina, crospovidona, ácido cítrico, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. La composición terapéutica puede incluir metadona HCl en una cantidad de aproximadamente 2,0 % en peso, poli(óxido de etileno) en una cantidad de aproximadamente 5,1 % en peso; hidroxipropilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 10,2 % en peso; etilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 10,2 % en peso; celulosa microcristalina en una cantidad de aproximadamente 45,4 % en peso, crospovidona en una cantidad de aproximadamente 20,4 % en peso; ácido cítrico en una cantidad de aproximadamente 6,1 % en peso, dióxido de silicio coloidal en una cantidad de aproximadamente 0,4 % en peso y estearato de magnesio en una cantidad de aproximadamente 0,2 % en peso. Un comprimido de 490 mg de dicha formulación puede incluir 10 mg de metadona HCl; 25 mg de poli(óxido de etileno); 50 mg de hidroxipropilcelulosa; 50 mg de etilcelulosa; 222 mg de celulosa microcristalina; 100 mg de crospovidona; 30 mg de ácido cítrico, 2 mg de dióxido de silicio coloidal y 1 mg de estearato de magnesio. En dicha realización, la hidroxipropilcelulosa adecuada tiene un peso molecular de aproximadamente 850.000. La etilcelulosa adecuada puede tener un contenido de etoxilo de aproximadamente 45 % a aproximadamente 47 % y una viscosidad de aproximadamente 50 mPa·s. Dicha composición terapéutica puede proporcionar un producto de disuasión del abuso de liberación inmediata para la metadona, así como de otros fármacos de la clase de los analgésicos opioides.

Componente	mg por comprimido	% (peso/peso)
Metadona HCl	10	2,0
Poli(óxido de etileno) (Polyox WSR 301)	25	5,1
Hidroxipropilcelulosa (Klucel MF)	50	10,2
Etilcelulosa (Aqualon grado K50, contenido de etoxilo medio) (50 mPa·s)	50	10,2
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	222	45,4
Crospovidona (Polyplasdone XL-10)	100	20,4
Ácido cítrico	30	6,1
Dióxido de silicio coloidal (Cab-O-Sil M-5P)	2	0,4
Estearato de magnesio	1	0,2
Total	490	100

Ejemplo 6 (Referencia)

En una realización, una composición terapéutica incluye alprazolam, niacina, poli(óxido de etileno), hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, crospovidona, laurilsulfato sódico y estearato de magnesio. La composición terapéutica puede incluir alprazolam en una cantidad de aproximadamente 0,4 % en peso, niacina en una cantidad de aproximadamente 24,5 % en peso, poli(óxido de etileno) en una cantidad de aproximadamente 3,1 % en peso; hidroxipropilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 20,4 % en peso; celulosa microcristalina en una cantidad de aproximadamente 29,6 % en peso, crospovidona en una cantidad de aproximadamente 20,4 % en peso; laurilsulfato sódico en una cantidad de aproximadamente 1,4 % en peso y estearato de magnesio en una cantidad de aproximadamente 0,2 % en peso. Un comprimido de 245 mg de dicha formulación puede incluir 1 mg de alprazolam; 60 mg de niacina, 7,5 mg de poli(óxido de etileno); 50 mg de hidroxipropilcelulosa; 72,5 mg de celulosa microcristalina; 50 mg de crospovidona; 3,5 mg de laurilsulfato sódico y 0,5 mg de estearato de magnesio. En dicha realización, el poli(óxido de etileno) adecuado tiene un peso molecular de aproximadamente 7.000.000 y la hidroxipropilcelulosa tiene un peso molecular de aproximadamente 1.150.000. Dicha composición terapéutica puede proporcionar un producto de disuasión del abuso de liberación inmediata de alprazolam y de otros fármacos de abuso de la clase de las benzodiazepinas.

Componente	mg por comprimido	% (peso/peso)
Alprazolam	1	0,4
Niacina	60	24,5
Poli(óxido de etileno) (Polyox WSR 303)	7,5	3,1
Hidroxipropilcelulosa (Klucel HF)	50	20,4
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)	72,5	29,6
Crospovidona (Polyplasdone XL)	50	20,4
Laurilsulfato sódico	3,5	1,4
Estearato de magnesio	0,5	0,2
Total	245	100

Ejemplo 7 (Referencia)

En una realización, una composición terapéutica incluye clorhidrato de metilfenidato, poli(óxido de etileno), hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, celulosa microcristalina, crospovidona, ácido cítrico, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. La composición terapéutica puede incluir metilfenidato HCl en una cantidad de aproximadamente 5 % en peso, poli(óxido de etileno) en una cantidad de aproximadamente 5 % en peso; hidroxipropilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 20 % en peso; etilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 25 % en peso; celulosa microcristalina en una cantidad de aproximadamente 19 % en peso, crospovidona en una cantidad de aproximadamente 15 % en peso; ácido cítrico en una cantidad de aproximadamente 10 % en peso, dióxido de silicio coloidal en una cantidad de aproximadamente 0,5 % en peso y estearato de magnesio en una cantidad de aproximadamente 0,5 % en peso. Un comprimido de 400 mg de dicha formulación puede incluir 20 mg de metilfenidato HCl; 20 mg de poli(óxido de etileno); 80 mg de hidroxipropilcelulosa; 100 mg de etilcelulosa; 76 mg de celulosa microcristalina; 60 mg de crospovidona; 40 mg de ácido cítrico, 2 mg de dióxido de silicio coloidal y 2 mg de estearato de magnesio. En dicha realización, el poli(óxido de etileno) adecuado tiene un peso molecular de 1.000.000 y la hidroxipropilcelulosa tiene un peso molecular de aproximadamente 850.000. La etilcelulosa adecuada pueden tener un contenido de etoxilo de aproximadamente 48 % a aproximadamente 49,5 % y una viscosidad de aproximadamente 45 mPa·s. Dicha composición terapéutica puede proporcionar un producto de disuasión del abuso de metilfenidato de liberación inmediata, así como de otros fármacos de abuso de la clase de los estimulantes.

Componente	mg por comprimido	% (peso/peso)
Metilfenidato HCl	20	5,0
Poli(óxido de etileno) (Polyox WSR N-12K)	20	5,0
Hidroxipropilcelulosa (Klucel MF)	80	20,0
Etilcelulosa (45 mPa·s) Ethocel™ standard 45 premium	100	25,0
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)	76	19,0
Crospovidona (Polyplasdone XL)	60	15,0
Ácido cítrico	40	10,0
Dióxido de silicio coloidal (Cab-O-Sil M-5P)	2	0,5

Estearato de magnesio	2	0,5
Total	400	100

Ejemplo 8 (Referencia)

5 En una realización, una composición terapéutica incluye clorhidrato de oximorfona, poli(óxido de etileno), hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, celulosa microcristalina, crospovidona, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. La composición terapéutica puede incluir oximorfona HCl en una cantidad de aproximadamente 2,4 % en peso, poli(óxido de etileno) en una cantidad de aproximadamente 3,6 % en peso; hidroxipropilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 23,8 % en peso; etilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 23,8 % en peso; celulosa microcristalina en una cantidad de aproximadamente 27,6 % en peso; crospovidona en una cantidad de aproximadamente 17,8 % en peso, dióxido de silicio coloidal en una cantidad de aproximadamente 0,5 % en peso y

10 estearato de magnesio en una cantidad de aproximadamente 0,5 % en peso. Un comprimido de 420 mg de dicha formulación puede incluir 10 mg de oximorfona HCl; 15 mg de poli(óxido de etileno); 100 mg de hidroxipropilcelulosa; 100 mg de etilcelulosa; 166 mg de celulosa microcristalina; 75 mg de crospovidona; 2 mg de dióxido de silicio coloidal y 2 mg de estearato de magnesio. En dicha realización, el poli(óxido de etileno) adecuado tiene un peso molecular de 5.000.000 y la hidroxipropilcelulosa tiene un peso molecular de aproximadamente 1.150.000. La etilcelulosa adecuada pueden tener un contenido de etoxilo de aproximadamente 49,6 % a aproximadamente 52,5 % y una viscosidad de aproximadamente 22 mPa·s. Dicha composición terapéutica puede proporcionar un producto de disuasión del abuso de liberación prolongada.

15

Componente	mg por comprimido	% (peso/peso)
Oximorfona HCl	10	2,4
Poli(óxido de etileno) (Polyox WSR Coagulante)	15	3,6
Hidroxipropilcelulosa (Klucel HF)	100	23,8
Etilcelulosa (22 mPa·s) (Aqualon grado X22, contenido de etoxilo alto)	100	23,8
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	116	27,6
Crospovidona (Polyplasdone XL-10)	75	17,8
Dióxido de silicio coloidal (Cab-O-Sil M-5P)	2	0,5
Estearato de magnesio	2	0,5
Total	420	100

20 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "aproximadamente" se entiende que significa +10 % del valor de referencia. Por ejemplo, "aproximadamente 45 %" se entiende que significa literalmente de 40,5 % a 49,5 %.

REIVINDICACIONES

1. Una composición terapéutica que comprende:
- 5 un fármaco susceptible de abuso, que se selecciona de pseudoefedrina y sales de la misma;
al menos 10 % en peso de hidroxipropilcelulosa;
poli(óxido de etileno) y
un disgregante seleccionado de entre el grupo que consiste en crospovidona, glicolato sódico de almidón y
10 croscarmelosa sódica;
en la que la relación entre la hidroxipropilcelulosa y el poli(óxido de etileno), en peso, es de entre
aproximadamente 10:1 y 1:10.
2. La composición terapéutica de la reivindicación 1, en donde la composición comprende una formulación de
15 liberación inmediata.
3. La composición terapéutica de la reivindicación 1, en la que la hidroxipropilcelulosa tiene un peso molecular de
aproximadamente 1.150.000.
4. La composición terapéutica de la reivindicación 1, que comprende además etilcelulosa, en donde la etilcelulosa
20 incluye preferiblemente un contenido de etoxilo de aproximadamente el 45 % a aproximadamente el 52 %.
5. La composición terapéutica de la reivindicación 1, en la que el poli(óxido de etileno) está presente en una cantidad
de aproximadamente el 3 % en peso a aproximadamente el 7 % en peso, preferiblemente en una cantidad de
aproximadamente el 5,10 % en peso.
- 25 6. La composición terapéutica de la reivindicación 1, en la que la crospovidona está presente en una cantidad de
aproximadamente el 15 % en peso a aproximadamente el 25 % en peso, preferiblemente en una cantidad de
aproximadamente el 18 % en peso a aproximadamente el 22 % en peso, más preferiblemente en una cantidad de
aproximadamente el 20,41 % en peso.
- 30 7. La composición terapéutica de la reivindicación 1, que comprende además una sustancia de deslizamiento, en
donde la sustancia de deslizamiento comprende preferiblemente dióxido de silicio coloidal.
8. La composición terapéutica de la reivindicación 1, que comprende además un lubricante, en donde el lubricante
35 comprende preferiblemente estearato de magnesio.
9. La composición terapéutica de la reivindicación 1, en donde la composición está en forma de supositorio, cápsula,
comprimido oblongo, píldora, gel, cápsula de gelatina blanda o comprimido.
- 40 10. La composición terapéutica de la reivindicación 1, en donde la composición está en forma de dosis unitaria.
11. Una composición adecuada para la reducción de la conversión química de compuestos precursores incluidos en
la composición en un fármaco susceptible al abuso que comprende:
- 45 un compuesto precursor que puede ser utilizado en una síntesis química de un fármaco que es susceptible de
abuso, en donde el compuesto precursor es pseudoefedrina o una sal terapéuticamente aceptable de la misma;
al menos el 10 % en peso de hidroxipropilcelulosa;
etilcelulosa;
poli(óxido de etileno) y
50 un disgregante seleccionado de entre el grupo que consiste en crospovidona, glicolato sódico de almidón y
croscarmelosa sódica;
en donde la relación entre la hidroxipropilcelulosa y el poli(óxido de etileno), en peso, es de entre
aproximadamente 10:1 y 1:10.
- 55 12. La composición de la reivindicación 11, en la que la etilcelulosa incluye etoxilo en una cantidad de
aproximadamente el 48,0 % a aproximadamente el 49,5 %.
13. La composición de la reivindicación 11, en la que la etilcelulosa incluye etoxilo en una cantidad de
aproximadamente el 49,6 % a aproximadamente el 52,5 %.
- 60 14. La composición de la reivindicación 11, en la que la etilcelulosa incluye etoxilo en una cantidad de
aproximadamente el 45,0 % a aproximadamente el 47,9 %.
15. La composición de la reivindicación 11, en donde la composición comprende una formulación de liberación
65 inmediata.

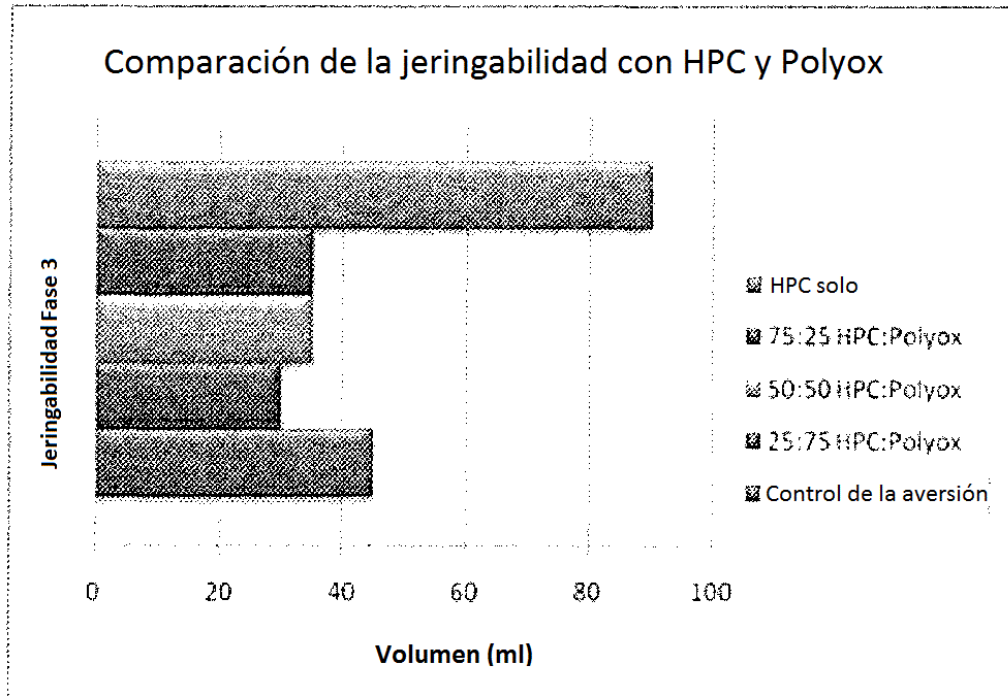


Figura 1