

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 607 209**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/28**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.02.2010 PCT/DK2010/000019**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.08.2011 WO10088911**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.02.2010 E 10709791 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2016 EP 2393487**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas resistentes al abuso**

30 Prioridad:

**06.02.2009 DK 200900192  
06.02.2009 US 150620 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**29.03.2017**

73 Titular/es:

**EGALET LTD. (100.0%)  
Dechert LLP, 160 Queen Victoria Street  
London EC4V 4QQ, GB**

72 Inventor/es:

**TYGESEN, PETER, HOLM;  
ØVERGÅRD, JAN, MARTIN;  
LINDHARDT, KARSTEN;  
LYHNE-IVERSEN, LOUISE INOKA;  
OLSEN, MARTIN, REX;  
HAAHR, ANNE-METTE;  
HØILUND-JENSEN, JACOB, AAS y  
HEMMINGSEN, PERNILLE, KRISTINE, HØYRUP**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 607 209 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas resistentes al abuso

**Campo de la invención**

La presente invención hace referencia a composiciones farmacéuticas que son resistentes al abuso.

**5 Antecedentes**

En los últimos años el abuso de fármacos recetados ha llamado cada vez más la atención. Se relaciona estrechamente con el ataque terrorista (9-11) en 2001 que provocó un aumento de la vigilancia en las fronteras, reduciendo el contrabando de fármacos (narcóticos) desde y hacia América del Norte. En consecuencia, el abuso de fármacos recetados ha aumentado considerablemente. Algunos creen que el abuso de opiáceos recetados ha reemplazado a una porción de la población que abusaba de la heroína, así como el abuso de metanfetamina producida clandestinamente y estimulantes recetados puede haber reemplazado a una porción de la población que abusaba de la cocaína.

El uso no medicinal de medicamentos recetados es, tal como se mencionó anteriormente, un problema en aumento, particularmente, y en América del Norte, en particular. Este fenómeno se ha convertido en una preocupación epidemiológica, de salud pública y política creciente, véase, por ejemplo (Fischer and Rehm, J. Pain 9:6, 2008 490-493). Se informó que en 2006, 16,2 millones de estadounidenses con 12 años de edad o mayores tomaron un analgésico, tranquilizante, estimulante o sedante recetado, con fines no medicinales al menos una vez en el año antes de participar en la encuesta (National Survey on Drug Use and Health; <http://www.samhsa.gov/>). En otro estudio se informó que aproximadamente 5,2 % de los estudiantes en 12º grado abusaron de OxyContin® con fines no medicinales al menos una vez en el año antes de participar en la encuesta (Monitoring the Future <http://www.monitoringthefuture.org/>).

Los métodos para abusar de fármacos recetados son variados e incluyen, por ejemplo, extracción en una única o múltiples etapas, adulteración física y posterior trituración, extracción, fundición, volatilización y administración directa. A los efectos del abuso, los métodos para administrar las sustancias medicamentosas obtenidas de los medicamentos recetados o de los propios medicamentos son, de forma similar, diversos e incluyen, por ejemplo, inyectar, fumar, deglutir, administración sublingual o bucal, masticar y administración como supositorio (National Institute of Drug Abuse, 2008). Los fármacos recetados que típicamente se utilizan de forma inadecuada entran principalmente en tres grupos: Opiáceos, recetados para el dolor; depresores del SNC, recetados para la ansiedad en problemas del sueño; estimulantes, recetados para el trastorno de hiperactividad con déficit de atención, narcolepsia u obesidad. En el contexto de productos opiáceos de liberación controlada, masticar el medicamento para desintegrarlo y proporcionar una liberación rápida de una dosis relativamente grande de la sustancia medicamentosa opiácea es uno de los métodos más usados comúnmente para el abuso.

El abuso aumentado de los fármacos recetados ha sido un problema central para la FDA (siglas en inglés para Administración de Fármacos y Alimentos de los Estados Unidos), particularmente la promoción de productos que frenan el abuso. Entre otras iniciativas, un grupo de expertos en abuso ha preparado un estudio de química de cocina que pretende proporcionar una estimación del abuso potencial en productos, cuya aprobación por parte de la FDA está pendiente.

Por consiguiente, la industria farmacéutica se esfuerza por desarrollar las llamadas formulaciones resistentes al abuso a efectos de reducir el potencial uso inadecuado de los fármacos recetados. Los ejemplos de dos medicamentos resistentes al abuso presentados ante la FDA para aprobación incluyen Remoxy™ y Embeda™. El producto Remoxy™ se formula como un producto resistente al abuso para la administración de oxycodona, mientras que el producto Embeda™ se formula como un producto resistente al abuso para la administración de morfina. El producto Embeda™ recibió la aprobación de la FDA el 14 de octubre de 2009.

La liberación abrupta de la dosis inducida por alcohol es otro problema en aumento. A los efectos de la presente divulgación, «liberación abrupta de la dosis» hace referencia a una liberación rápida, no intencional de la cantidad total o de una fracción considerable de la sustancia medicamentosa contenida dentro de un medicamento recetado en un período corto o acelerado de tiempo. A los efectos del abuso, la liberación abrupta de la dosis inducida por alcohol puede facilitar el aislamiento o la concentración de sustancias medicamentosas de un medicamento recetado. Alternativamente, la liberación abrupta de la dosis en presencia de alcohol puede aumentar la facilidad con la que un medicamento recetado simplemente a través de la ingesta de una bebida alcohólica de forma simultánea con el medicamento recetado. Además, la liberación abrupta de la dosis inducida por alcohol puede presentar problemas de seguridad fuera del contexto del abuso. Por ejemplo, un paciente que toma un medicamento recetado con fines medicinales puede provocar de forma involuntaria la liberación de una dosis de sustancia medicamentosa que es demasiado alta o se absorbe demasiado rápido al administrarse a sí mismo un medicamento poco antes de, simultáneamente o poco después de ingerir una bebida alcohólica u otro medicamento que contiene alcohol (tal como un medicamento para el resfrío o la gripe de venta libre). Se ha informado que algunas formas de dosificación orales de liberación modificada contienen sustancias medicamentosas activas y excipientes que exhiben una

solubilidad más alta en disoluciones alcohólicas en comparación con el agua. Dichos productos pueden exhibir una disolución del fármaco y tasa de liberación más rápida en presencia de etanol.

5 El riesgo potencial de una liberación abrupta de la dosis solo recientemente atrajo la atención en procedimientos de aprobación normativos. Se está desarrollando un planteamiento normativo para evaluar el potencial del alcohol en la liberación abrupta de la dosis. El objetivo del planteamiento normativo debe ser minimizar el riesgo de liberación abrupta de la dosis inducida por alcohol de formas de liberación controlada, cualquiera que sean las advertencias en el etiquetado del producto y las instrucciones de los prestadores de servicios sanitarios.

### Compendio

10 En la presente se describen composiciones farmacéuticas resistentes al abuso y métodos para producir y utilizar dichas composiciones. Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente incluyen una cubierta externa y una composición de fármaco que contiene una o más sustancias medicamentosas activas. La composición de fármaco incluida en las composiciones farmacéuticas descritas en la presente puede ser una composición en matriz y los términos «composición de fármaco» y «composición de matriz» se utilizan de forma intercambiable en la presente.

15 La adulteración física mediante la aplicación de fuerza mecánica o manipulación de la composición farmacéutica por otros medios para anular el perfil de liberación previsto de las composiciones farmacéuticas es un problema específico dentro del abuso de fármacos. Dentro del alcance de la prevención de la adulteración física y/o masticación se pueden emplear diversos planteamientos dentro de la composición farmacéutica actual. Para prevenir la adulteración de la composición farmacéutica según la invención, una opción es aumentar la dureza de la cubierta (el recubrimiento) y la adherencia entre la cubierta y la composición en matriz con el fin de que la deformación y separación entre la cubierta y la composición de matriz sean considerablemente más difíciles. Además, la composición de matriz puede formularse de tal forma que en consecuencia se asegura el perfil de liberación sin importar cuán intacta está la composición farmacéutica. En algunas realizaciones, la composición de fármaco puede incorporar un agente gelificante, que puede hacer que la composición farmacéutica no sea apta para inyección si se intenta introducir la composición en una solución líquida. Además, o alternativamente, la composición de fármaco incluida en las composiciones farmacéuticas descritas en la presente podría incluir un antagonista para la sustancia medicamentosa que se administra mediante la composición farmacéutica. En dicha realización, la composición de fármaco se formula de tal forma que el antagonista solo se libera cuando la composición farmacéutica se somete a adulteración física y/o química. En consecuencia, un propósito de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que tiene resistencia mejorada contra la masticación, es decir, una composición farmacéutica que es capaz de soportar la masticación.

25 Además, un propósito de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que tiene resistencia mejorada contra la reducción de tamaño, es decir, resistencia a la masticación, trituración, astillado, molienda y otros métodos que de otra forma pueden resultar en una reducción del tamaño de partícula de la composición farmacéutica y, por lo tanto, proporcionar una composición farmacéutica que es resistente al abuso.

Además, un propósito es proporcionar una composición farmacéutica que tiene un potencial de abuso reducido.

40 Se proporciona una cubierta para una composición farmacéutica resistente al abuso que es resistente a la adulteración física, la cubierta comprende una pared de cubierta externa que tiene una superficie interna y externa, la cubierta se extiende desde un primer extremo hasta un segundo extremo, la pared de cubierta externa tiene una primera abertura en el primer extremo y una segunda abertura en el segundo extremo, la primera y segunda abertura tienen un área en el intervalo de alrededor de 1 mm<sup>2</sup> a alrededor de 100 mm<sup>2</sup>. La pared de cubierta externa tiene un espesor máximo de al menos 1,3 mm y la cubierta tiene una longitud en el intervalo de 4 mm a 20 mm, la superficie de cubierta externa es una superficie de doble curvatura y la cubierta se hace con un material que comprende uno o más polímeros que incluyen uno o más polímeros basados en almidón, uno o más polímeros basados en celulosa, uno o más polímeros sintéticos, uno o más polímeros biodegradables o una combinación de estos.

Por consiguiente, se proporciona una cubierta para una composición farmacéutica, la cubierta comprende una pared de cubierta externa que tiene una superficie interna y se extiende desde un primer extremo hasta un segundo extremo. Preferentemente, la pared de cubierta externa tiene un espesor en el intervalo de 1,0 mm a 10 mm.

50 Además, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cubierta. La composición farmacéutica puede ser una composición unitaria.

Además, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cubierta y una composición en matriz que comprende un agente gelificante.

55 De forma adicional, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cubierta y una composición en matriz que comprende un antagonista para la sustancia medicamentosa que se administra mediante la composición farmacéutica.

En la presente se divulgan una prueba de mascado de ejemplo y una prueba de reducción de tamaño de partícula de ejemplo. Dichas pruebas se pueden utilizar para evaluar la resistencia de una composición farmacéutica dada a la adulteración física.

5 La presente invención es un desarrollo adicional de composiciones farmacéuticas desarrolladas por el solicitante, es decir, composiciones de matriz que se basan en polímeros termoplásticos y que se proporcionan con un recubrimiento, pero en las que se deja una parte definida de una superficie de la composición de matriz libre de recubrimiento a efectos de permitir que una sustancia medicamentosa activa contenida en la composición de matriz se libere de la composición farmacéutica de forma controlada (véase, por ejemplo, WO 89/09066, WO 91/004015, WO 95/22962, WO 99/51208, WO 03/024429, WO 03/024426, WO 03/024430, WO 2004/041252, WO 2004/084869, 10 WO 2004/084868, WO 2006/128471, WO 2008/086804, WO 2008/148798). Tal como se mencionó anteriormente, existe el interés de proporcionar composiciones farmacéuticas que estén optimizadas en sentido no masticable y/o no triturable a efectos de eliminar o reducir significativamente el abuso y obtener así un efecto más rápido de la sustancia medicamentosa que el previsto. La presente invención proporciona dichas composiciones farmacéuticas al proporcionar diversas construcciones de cubierta y composiciones de cubierta que tienen resistencia mejorada 15 contra la masticación y/o reducción de tamaño de una composición de matriz (es decir, una composición de matriz recubierta, donde el recubrimiento es la cubierta).

A efectos de mejorar la resistencia contra la masticación y/o reducción de tamaño de una composición de matriz proporcionada con una cubierta, se han empleado los siguientes planteamientos:

- i) desarrollo de una construcción de cubierta que tiene una resistencia mejorada,
- 20 ii) desarrollo de una composición o material de cubierta que tiene una resistencia mejorada y
- iii) una combinación de i) y ii).

Una descripción general de composiciones de matriz adecuadas se describe en WO 89/09066, WO 91/004015, WO 95/22962, WO 99/51208, WO 03/024429, WO 03/024426, WO 03/024430, WO 2004/041252, WO 2004/084869, WO 2004/084868, WO 2006/128471, WO 2008/086804 y WO 2008/148798. Además, en la presente se proporciona una 25 descripción.

Una ventaja importante de la presente invención es que la cubierta y/o la cubierta en combinación con la composición de matriz posibilitan una composición farmacéutica que tiene una alta estabilidad estructural y alta resistencia contra la desintegración, limitando así el riesgo potencial de abuso.

#### Breve descripción de los dibujos

30 Las características anteriores y otras y ventajas de la presente invención resultarán evidentes para los expertos en la técnica mediante la siguiente descripción detallada de realizaciones de la misma de ejemplo en referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

La Fig. 1 (A, B y C) ilustra esquemáticamente una cubierta de ejemplo según la presente invención.

La Fig. 2 (A, B y C) ilustra esquemáticamente una cubierta de ejemplo según la presente invención.

35 La Fig. 3 (A, B y C) ilustra esquemáticamente una cubierta de ejemplo según la presente invención.

La Fig. 4 (A, B y C) ilustra esquemáticamente una cubierta de ejemplo según la presente invención.

La Fig. 5 (A, B y C) ilustra esquemáticamente una cubierta de ejemplo según la presente invención.

La Fig. 6 (A, B y C) ilustra esquemáticamente una cubierta de ejemplo según la presente invención.

La Fig. 7 (A, B y C) ilustra esquemáticamente una cubierta de ejemplo según la presente invención.

40 La Fig. 8 ilustra vistas en perspectiva de las cubiertas de las Figs. 1-7.

La Fig. 9 (A, B, C y D) ilustra esquemáticamente una cubierta de ejemplo según la presente invención.

La Fig. 10 (A, B, C y D) ilustra esquemáticamente una cubierta de ejemplo según la presente invención.

Las Figs. 11-13 ilustran ejemplos de composiciones farmacéuticas.

La Fig. 14 ilustra un diagrama de flujo de métodos de adulteración.

45 La Fig. 15 ilustra un programa de prueba de congelamiento para una composición farmacéutica.

La Fig. 16 ilustra un programa de prueba de calentamiento (por ejemplo, microondas, quemado y fundición) para una composición farmacéutica.

La Fig. 17 ilustra un programa de prueba de masticación y bucal para una composición farmacéutica.

La Fig. 18 ilustra un programa de prueba de reducción de tamaño de partícula para una composición farmacéutica.

La Fig. 19 ilustra un programa de prueba de extracción para una composición farmacéutica.

La Fig. 20 ilustra un programa de prueba de inyección para una composición farmacéutica; y

5 Las Figs. 21-26 muestran perfiles de disolución de composiciones farmacéuticas.

### Descripción detallada

Las figuras son esquemáticas y están simplificadas para ser más claras y muestran meramente detalles que son esenciales para entender la invención, mientras otros detalles no se incluyen. A lo largo de toda la memoria se utilizan los mismos numerales de referencia para partes idénticas o correspondientes.

10 A continuación se describe la presente invención en relación con una sistema de coordenadas cartesianas tridimensional convencional con un primer eje X, un segundo eje Y y un tercer eje Z.

#### Construcción de cubierta

15 Tal como resulta evidente a partir de los ejemplos y figuras en la presente, la invención proporciona cubiertas que tienen una fortaleza estructural alta al tener un espesor adecuado de la pared de cubierta externa y/o al proporcionar uno o más elementos de refuerzo, tales como una o más nervaduras, uno o más paredes de refuerzo, protrusiones o similares, que se extienden en la cavidad definida por la pared de cubierta externa. La pared de cubierta externa tiene una superficie interna para hacer contacto al menos en parte con la composición de matriz de una composición farmacéutica. La pared de cubierta externa de la cubierta se extiende desde un primer extremo hasta un segundo extremo a lo largo de un primer eje. Se pueden proporcionar una o más aberturas en la pared de cubierta externa en cada extremo o en un extremo de la cubierta que permita la liberación controlada de una composición de matriz alojada en la cubierta. La pared de cubierta externa puede tener un espesor en el intervalo de 1 mm a alrededor de 10 mm.

20 La pared de cubierta externa puede tener un espesor máximo de al menos 1,3 mm, por ejemplo, al menos 3,0 mm. En una o más realizaciones de la cubierta, la pared de cubierta externa tiene un espesor máximo en el intervalo de 1,3 mm a alrededor de 10 mm, tal como en el intervalo de 1,3 mm a alrededor de 7 mm, tal como alrededor de 1,3 mm, 2,0 mm, 3,0 mm, 4,0 mm, 5,0 mm o 6,0 mm o cualesquiera intervalos entre estos.

25 La pared de cubierta externa puede tener un espesor máximo de al menos 1,7 mm, tal como al menos 2,0 mm. En una o más realizaciones de la cubierta, la pared de cubierta externa tiene un espesor máximo en el intervalo de 2,0 mm a alrededor de 4 mm, por ejemplo, alrededor de 2,4 mm.

30 El espesor de la pared de cubierta externa puede variar. En particular, el espesor de la pared de cubierta externa puede variar a lo largo del primer eje. La superficie de cubierta externa puede curvarse a lo largo del primer eje, es decir, la superficie de cubierta externa puede ser una superficie de doble curvatura.

35 La altura de la cubierta puede variar a lo largo del primer eje. La altura de la cubierta puede variar entre una altura mínima y una altura máxima. La altura mínima de la cubierta puede variar de alrededor de 2,0 mm a alrededor de 20 mm, por ejemplo, la altura mínima puede ser de alrededor de 4 mm. La altura máxima de la cubierta puede variar de alrededor de 3 mm a alrededor de 30 mm, tal como en el intervalo de alrededor de 4 mm a alrededor de 20 mm, tal como alrededor de 6 mm, alrededor de 8 mm, alrededor de 10 mm, alrededor de 12 mm, alrededor de 14 mm o alrededor de 16 mm.

40 El ancho de la cubierta puede variar a lo largo del primer eje. El ancho de la cubierta puede variar entre un ancho mínimo y un ancho máximo. El ancho mínimo de la cubierta puede variar de alrededor de 2,0 mm a alrededor de 20 mm, por ejemplo, la altura mínima puede ser de alrededor de 4 mm. El ancho máximo de la cubierta puede variar de alrededor de 3 mm a alrededor de 30 mm, tal como en el intervalo de alrededor de 4 mm a alrededor de 20 mm, tal como alrededor de 6 mm, alrededor de 8 mm, alrededor de 10 mm, alrededor de 12 mm, alrededor de 14 mm o alrededor de 16 mm.

45 En una o más realizaciones, el espesor de la pared de cubierta externa varía a lo largo del primer eje, por ejemplo, de alrededor de 1,1 mm a alrededor de 2,4 mm. En una o más realizaciones, por ejemplo, en cubiertas que tienen una cavidad cilíndrica circular y una sección transversal de superficie externa elíptica perpendicular con respecto al primer eje, el espesor de la pared de cubierta externa varía a lo largo del primer eje.

El espesor de la pared de cubierta externa puede variar a lo largo del primer eje, por ejemplo, de 0,7 mm a 1,9 mm.

50 La pared de cubierta externa puede tener un espesor mínimo de al menos 0,3 mm, tal como al menos 0,5 mm. La pared de cubierta externa puede tener un espesor mínimo de al menos 0,7 mm, tal como en el intervalo de 1,0 mm a 3,0 mm.

La superficie externa de la pared de cubierta externa puede definir una superficie de doble curvatura, es decir, curva en un plano perpendicular con respecto al primer eje y curva en un plano paralelo con respecto al primer eje.

5 La superficie externa de la pared de cubierta externa tiene una sección transversal perpendicular con respecto al primer eje con una forma adecuada, por ejemplo, circular, elíptica, ovalada, poligonal opcionalmente con esquinas o secciones redondeadas, superelíptica, etc. Las secciones transversales de pared de cubierta externa perpendiculares con respecto al primer eje pueden variar en tamaño y/o forma a lo largo del primer eje, por ejemplo, a efectos de facilitar la administración oral y/o moldeado por inyección.

10 En una o más realizaciones de la cubierta, una sección transversal de la superficie de cubierta externa paralela con respecto al primer eje es una curva, por ejemplo, que forma un arco, tal como un arco circular, un arco elíptico, un arco superelíptico, etc.

Una sección transversal de la superficie de cubierta externa perpendicular con respecto al segundo eje puede ser una curva, por ejemplo, que forma un arco, tal como un arco circular, un arco elíptico, un arco superelíptico, etc.

Una sección transversal de la superficie de cubierta externa perpendicular con respecto al tercer eje puede ser una curva, por ejemplo, que forma un arco, tal como un arco circular, un arco elíptico, un arco superelíptico, etc.

15 Un arco circular se define como una parte de la circunferencia de un círculo que tiene un radio  $r$ . El radio  $r$  puede proporcionarse como  $r = \alpha$  veces  $d_1$ , donde  $d_1$  es la longitud de la cubierta y  $\alpha$  está en el intervalo de 0,5 a alrededor de 6, tal como en el intervalo de alrededor de 0,7 a alrededor de 3, tal como en el intervalo de alrededor de 0,8 a alrededor de 2. En una o más realizaciones de la cubierta,  $\alpha=1$ .

20 La superficie interna de la cubierta/pared de cubierta externa define una cavidad, preferentemente una cavidad cilíndrica que se extiende desde el primer extremo hasta el segundo extremo. La cubierta puede definir una pluralidad de cavidades que se extienden desde el primer extremo hasta el segundo extremo de la cubierta. La cavidad o cavidades cilíndricas tiene/tienen una sección transversal perpendicular con respecto al primer eje con una forma adecuada, por ejemplo, circular, ovalada, elíptica, superelíptica o poligonal. Por consiguiente, una cavidad cilíndrica de la cubierta puede ser, por ejemplo, un cilindro elíptico, un cilindro parabólico, un cilindro hiperbólico o un prisma. Un prisma dentro del presente contexto es un cilindro que tiene una sección transversal poligonal.

25 La superficie interna de la cubierta puede definir una cavidad cilíndrica que tiene una sección transversal elíptica perpendicular con respecto al primer eje. La elipse formada por la superficie de cubierta interna puede tener un semieje mayor  $a_{int}$  paralelo con respecto al tercer eje y un semieje menor  $b_{int}$  paralelo con respecto al segundo eje. El semieje mayor  $a_{int}$  de una sección transversal elíptica de una cavidad cilíndrica de una cubierta (que se rellenará con composición de matriz) puede variar de alrededor de 0,5 mm a alrededor de 10 mm, tal como en el intervalo de 0,7 mm a 9 mm, tal como en el intervalo de alrededor de 2,0 mm a alrededor de 8 mm. El semieje menor  $b_{int}$  de una sección transversal elíptica de una cavidad cilíndrica de una cubierta (que se rellenará con composición de matriz) puede variar de alrededor de 0,5 mm a alrededor de 10 mm, tal como en el intervalo de 0,7 mm a 9 mm, en el intervalo de alrededor de 1,0 mm a alrededor de 8 mm. En determinadas realizaciones, se proporciona un semieje menor  $b_{int}$  en el intervalo de alrededor de 1,0 mm a alrededor de 2,5 mm.

30 La superficie interna de la pared de cubierta externa puede definir una cavidad cilíndrica que tiene una sección transversal circular perpendicular con respecto al primer eje. El diámetro de una sección transversal circular de una cavidad cilíndrica de una cubierta (que se rellenará con composición de matriz) puede variar de alrededor de 0,5 mm a alrededor de 20 mm, tal como en el intervalo de 1,0 mm a alrededor de 16 mm.

35 La cubierta tiene una superficie externa que puede formarse para facilitar la administración oral, por ejemplo, al deglutir una composición farmacéutica que comprende la cubierta. Preferentemente, la cubierta tiene dimensiones externas que hacen que la cubierta sea adecuada para administración oral u otra. La cubierta puede tener una longitud (extensión máxima a lo largo del primer eje) en el intervalo de alrededor de 2 mm a alrededor de 30 mm, tal como en el intervalo de alrededor de 4 mm a alrededor de 20 mm, tal como alrededor de 6 mm, alrededor de 7,5 mm, alrededor de 9 mm, alrededor de 12 mm. La cubierta puede tener una altura (extensión máxima a lo largo del segundo eje) en el intervalo de alrededor de 3 mm a alrededor de 30 mm, tal como en el intervalo de alrededor de 4 mm a alrededor de 20 mm, tal como alrededor de 6 mm, alrededor de 8 mm, alrededor de 10 mm, alrededor de 12 mm, alrededor de 14 mm o alrededor de 16 mm. La cubierta puede tener un ancho (extensión máxima a lo largo del tercer eje) en el intervalo de alrededor de 3 mm a alrededor de 30 mm, tal como en el intervalo de alrededor de 4 mm a alrededor de 20 mm, tal como alrededor de 6 mm, alrededor de 8 mm, alrededor de 10 mm, alrededor de 12 mm, alrededor de 14 mm o alrededor de 16 mm. La superficie externa de la cubierta puede tener una superficie de doble curvatura para facilitar la administración oral de una composición farmacéutica que comprende la cubierta.

40 La cubierta puede comprender uno o más elementos de refuerzo que se extienden desde la superficie interna de la pared de cubierta externa. Un elemento de refuerzo se puede extender completa o parcialmente desde el primer extremo hasta el segundo extremo o entre el primer extremo y el segundo extremo. El uso de uno o más elementos de refuerzo permite una pared de cubierta externa más delgada para obtener la fortaleza deseada.

- 5 El uno o más elementos de refuerzo pueden comprender una o más protrusiones que se extienden desde la superficie interna de la pared de cubierta externa hacia dentro de la cavidad. Una protrusión que se extiende desde la superficie interna de la pared de cubierta externa hacia dentro de la cavidad puede auxiliar o proporcionar sujeción mecánica de una composición de matriz en la cubierta. Por lo tanto, una protrusión puede funcionar como elemento de anclaje. El uno o más elementos de refuerzo pueden comprender una o más varillas, cada varilla se extiende entre dos puntos sobre la superficie interna de la cubierta.
- 10 El uno o más elementos de refuerzo pueden comprender una o más paredes de refuerzo que se extienden desde la superficie interna de la pared de cubierta externa hacia dentro de la cavidad. La una o más paredes de refuerzo pueden incluir una primera pared de refuerzo y/o una segunda pared de refuerzo. Dependiendo de la orientación y forma de una pared de refuerzo, una pared de refuerzo puede auxiliar o proporcionar sujeción mecánica de una composición de matriz en la cubierta. Por lo tanto, una pared de refuerzo puede funcionar como elemento de anclaje.
- Una pared de refuerzo puede ser plana. La primera pared de refuerzo y/o segunda pared de refuerzo pueden ser paredes planas.
- 15 La primera pared de refuerzo y/o, si está presente, la segunda pared de refuerzo pueden ser perpendiculares con respecto al primer eje y pueden cubrir parcial o completamente el área de sección transversal de la cavidad. La primera pared de refuerzo y/o, si está presente, la segunda pared de refuerzo pueden centrarse entre el primer extremo y el segundo extremo o desplazarse a lo largo del primer eje.
- 20 La primera pared de refuerzo puede ser paralela con respecto al primer eje. La segunda pared de refuerzo puede ser paralela con respecto al primer eje. La primera pared de refuerzo puede ser paralela con respecto a la segunda pared de refuerzo. La primera pared de refuerzo y la segunda pared de refuerzo pueden extenderse en el mismo plano. La primera pared de refuerzo y/o la segunda pared de refuerzo pueden extenderse en un plano que comprende un eje central paralelo con respecto al primer eje y desplazarse a lo largo del segundo eje y/o el tercer eje.
- 25 La primera pared de refuerzo puede intersectar la segunda pared de refuerzo formando un ángulo entre la primera pared de refuerzo y la segunda pared de refuerzo. El ángulo entre la primera pared de refuerzo y la segunda pared de refuerzo puede ser un ángulo recto; sin embargo se puede aplicar un ángulo en el intervalo de 0° a 90°, por ejemplo, 15°, 30°, 45°, 60° o 75°. Un ángulo entre las paredes es el ángulo más pequeño formado entre las paredes.
- 30 Una pared de refuerzo, por ejemplo, la primera pared de refuerzo y/o la segunda pared de refuerzo, puede tener un espesor adecuado tal como en el intervalo de alrededor de 0,2 mm a alrededor de 2 mm, tal como en el intervalo de alrededor de 0,4 mm a alrededor de 1,5 mm, tal como 0,5 mm, 0,8 mm, 1,0 mm o 1,3 mm.
- 35 Una pared de refuerzo, por ejemplo, la primera pared de refuerzo y/o la segunda pared de refuerzo, pueden tener una o más aberturas, por ejemplo, para facilitar la fijación de una composición de matriz en la cubierta. Una o más aberturas en una pared de refuerzo también pueden facilitar el llenado de la cubierta con la composición de matriz. La o las paredes de refuerzo pueden dividir la cavidad definida por la superficie interna de la pared de cubierta externa en varias partes de cavidad. Las partes de cavidad pueden conectarse a través de abertura/s en la/s pared/es de refuerzo o a través de pasaje/s entre la/s pared/es de refuerzo y la superficie interna de la pared de cubierta externa. Una abertura puede tener cualquier forma adecuada, tal como circular, ovalada, rectangular, triangular, angular, poligonal o con forma de estrella. Una abertura puede tener un área en el intervalo de alrededor de 1 mm<sup>2</sup> a alrededor de 100 mm<sup>2</sup>, tal como, en el intervalo de alrededor de 3 mm<sup>2</sup> a alrededor de 20 mm<sup>2</sup>, tal como 40 5 mm<sup>2</sup>, 10 mm<sup>2</sup> o 15 mm<sup>2</sup>. El/los elementos de refuerzo pueden omitirse y la pared de cubierta externa tiene dimensiones y propiedades de material adecuadas para proporcionar una composición farmacéutica que exhibe una integridad estructural que reduce la susceptibilidad de la composición farmacéutica a la adulteración física.
- La composición farmacéutica según la presente invención demuestra la fortaleza y resistencia deseada a la masticación.
- 45 La composición farmacéutica puede comprender una cubierta, donde la cubierta constituye al menos el 40 % p/p de la composición farmacéutica. La cubierta puede constituir al menos el 45 % p/p de la composición farmacéutica, tal como al menos el 50 % p/p de la composición farmacéutica. La cubierta puede constituir el 68 % p/p de la composición farmacéutica.
- 50 La composición farmacéutica puede comprender una cubierta, donde la cubierta constituye al menos el 40 % v/v de la composición farmacéutica. La cubierta puede constituir al menos el 45 % v/v de la composición farmacéutica, tal como al menos el 50 % v/v de la composición farmacéutica. La cubierta puede constituir el 68 % v/v de la composición farmacéutica.
- 55 Una composición farmacéutica puede ser resistente al abuso por masticación u otra adulteración física (por ejemplo, tal como puede medirse por la prueba de reducción de tamaño de partícula descrita en la presente), al incluir una cubierta que es extremadamente dura e irrompible pero de otra forma inerte.

Una composición farmacéutica puede ser resistente al abuso por congelamiento, microondas, quemado, fundición, mascado (es decir, masticación), reducción de tamaño de partícula, extracción, inyección, inhalación, al incluir una cubierta que es extremadamente dura e irrompible pero de otra forma inerte y/o incluir un agente gelificante y/o un antagonista opiáceo en la composición de matriz.

- 5 Además de la resistencia al abuso, las composiciones farmacéuticas tales como se describen en la presente, que son resistentes a la adulteración física, también pueden reducir los incidentes en el uso legítimo pero que no se ajusta a lo previsto, de medicamentos, donde el paciente mastica o tritura de forma accidental la composición farmacéutica antes o durante la administración, que podría resultar en una liberación instantánea parcial o completa de la sustancia medicamentosa activa. Dichos incidentes son potencialmente riesgosos para el paciente, particularmente cuando la composición farmacéutica se formula para administración de sustancias medicamentosas muy potentes.

#### Composición de la cubierta

- 15 El material utilizado para formar la cubierta puede ser importante para obtener una cubierta y composición farmacéutica que es resistente a la adulteración física, por ejemplo, al emplear polímeros adecuados para la cubierta y/o mediante la adición de plastificantes adecuados a los polímeros para proporcionar una cubierta que tiene las propiedades físicas deseadas. Para el presente fin es importante garantizar que la cubierta final sea insoluble en e impermeable al agua a efectos de garantizar que la liberación de la sustancia medicamentosa activa de la composición de matriz sea regida por el área superficial de la composición de matriz que se deja expuesta mediante la cubierta.

- 20 La cubierta puede biodegradarse, desintegrarse, desmenuzarse o disolverse tras la erosión de la composición de matriz y/o durante la liberación de la sustancia medicamentosa activa en la composición de matriz.

Es importante que todos los polímeros aplicados como material de cubierta sean polímeros termoplásticos, lo que significa que el polímero/s es/son un líquido elástico y flexible cuando se calienta y se congela hasta alcanzar un estado sólido a 20°C o a temperatura ambiente.

- 25 La cubierta puede hacer con un material que comprende uno o más polímeros basados en almidón, uno o más polímeros basados en celulosa, uno o más polímeros sintéticos, uno o más polímeros biodegradables o una combinación de los mismos, tales como mezclas de polímeros de almidón y sintéticos o mezclas de polímeros de almidón y biodegradables.

- 30 En una o más realizaciones, la cubierta puede hacerse con un material que comprende uno o más polímeros seleccionados de etilcelulosa grado 20 y 100, ácido poliláctico (PLA), Cornpack 200, policaprolactona, PEO 7000000 y polihidroxibuturato.

Cuando la cubierta comprende polímeros biodegradables (tales como ácido poliláctico), la cubierta puede comprender al menos 50 % p/p, tal como al menos 60 % p/p, al menos 70 % p/p, al menos 80 % p/p, tal como al menos 85 % p/p, por ejemplo 86 % p/p de polímeros biodegradables (tales como ácido poliláctico).

- 35 El material de cubierta puede comprender uno o más plastificantes, por ejemplo, como mucho 20 % p/p, tal como mucho 17 % p/p, tal como mucho 15 % p/p, por ejemplo 14 % p/p de plastificante. El uno o más plastificantes pueden incluir óxidos de polietileno de 200.000 daltons.

- 40 La cubierta puede hacerse con un material que comprende ácido poliláctico (PLA). Cuando la cubierta incluye ácido poliláctico, la cubierta puede comprender al menos 50 % p/p de ácido poliláctico, tal como al menos 60 % p/p, al menos 70 % p/p, al menos 80 % p/p, tal como al menos 85 % p/p, por ejemplo 86 % p/p de ácido poliláctico.

#### Polímeros basados en almidón

- 45 El material de cubierta puede comprender uno o más polímeros basados en almidón. El polímero basado en almidón puede ser almidón en sí o un polímero que tiene un contenido de almidón de más de 70 % p/p, tal como más de 80 % p/p, por ejemplo más de 90 % p/p. El almidón es un polisacárido lineal constituido por grupos glucosa repetidos con ligaduras glicosídicas en las posiciones de carbono 1-4 con longitudes de cadena de 500 a 2.000 unidades de glucosa. El almidón comprende dos moléculas poliméricas principales, amilosa y amilopectina.

- 50 Los polímeros basados en almidón que se emplearán para una cubierta y composición farmacéutica según la presente invención pueden ser plásticos biodegradables de almidón termoplásticos (TPS, por sus siglas en inglés). Los TPS tienen un contenido de almidón (amilosa) superior al 70 % p/p y se basan en almidón vegetal gelatinizado. El almidón vegetal puede seleccionarse, por ejemplo, entre almidón de patatas, almidón de arroz, almidón de maíz, almidón de tapioca, almidón de trigo, dextrina, carragenano, quitosano. El almidón vegetal puede proporcionar polímeros adecuados utilizados en la composición de cubierta. El grupo de polímeros basados en almidón en general no tiene un punto de fusión especificado pero típicamente cambia de fase en un intervalo de temperatura de 90 °C a 260 °C dependiendo de la longitud de cadena del polímero basado en almidón, el contenido de agua, los grupos laterales ramificados y agregados incluidos en el polímero y el grado de cristalinidad del almidón. Los



almidones de cadena larga son en general completamente amorfos mientras que los almidones de longitud corta pueden ser semicristalinos (20-80 % cristalino). En realizaciones específicas, los materiales que exhiben cadenas poliméricas largas se utilizan en la formación de la cubierta incluida en las composiciones farmacéuticas descritas en la presente. Las cadenas poliméricas largas típicamente contribuyen a la dureza del material sin volverlo demasiado frágil. Los polímeros basados en almidón son en general totalmente biodegradables ya que son productos de materiales vegetales. La tasa de degradación varía y puede inducirse mediante la adición de otros polímeros biodegradables tales como los que se indican en la presente.

Un ejemplo de un polímero basado en almidón adecuado que puede utilizarse para formar la cubierta o material de cubierta según la presente descripción es el almidón de maíz. Cornpack es el almidón de maíz utilizado en los ejemplos descritos en la presente.

El almidón se utiliza extensamente en la industria de los alimentos y farmacéutica como aglomerante y diluyente. Es comestible y esencialmente no tóxico. En general el almidón no es costoso y alcanza una buena dureza cuando se moldea y termoforma. El material de almidón también se puede volver a calentar varias veces sin perder sus propiedades termodinámicas. Por consiguiente, la cubierta puede comprender al menos un polímero basado en almidón y más preferentemente un almidón, debido al hecho de que el almidón puede ofrecer mayores ventajas en la aplicación de moldeado por inyección o coextrusión como proceso de producción.

Los polímeros basados en almidón pueden descomponerse y en general tienen una tasa de desintegración rápida, esencialmente en mezcla con polímeros biodegradables. Estos polímeros se reconocen en general como estables e inertes en una composición farmacéutica sólida.

#### 20 Polímeros basados en celulosa

El material de cubierta puede comprender uno o más polímeros basados en celulosa. La cubierta incluso puede consistir en uno o más polímeros basados en celulosa (tal como etilcelulosa) y plastificantes (tales como cualesquiera de los plastificantes descritos en la presente) y estabilizantes UV (tales como cualesquiera de los estabilizantes UV descritos en la presente).

Los polímeros basados en celulosa son adecuados para uso en la formación de la composición de cubierta debido a que los polímeros basados en celulosa, por ejemplo, etilcelulosa (particularmente de grado 100-300) a menudo tienen mayor dureza y alta ductilidad.

Por lo tanto, la cubierta puede incluir un polímero basado en celulosa. Cuando se utiliza un polímero basado en celulosa en la cubierta, preferentemente un polímero basado en celular que es sustancialmente insoluble o insoluble en un medio acuoso. Los polímeros basados en celulosa adecuados pueden incluir polímeros de celulosa donde uno o más de los grupos -OH libres se han sustituido por un grupo R- para formar un grupo -O-R. En este contexto R puede ser, por ejemplo, un alquilo inferior lineal o ramificado, alquilo inferior lineal o ramificado-OH o alquilo inferior lineal o ramificado-COOH, -CO-(alquilo inferior lineal o ramificado), nitrato, anillos aromáticos o combinaciones de los mencionados anteriormente. El alquilo inferior es preferentemente un alquilo C<sub>1-10</sub>, más preferentemente alquilo C<sub>1-6</sub>.

Por consiguiente, cuando se utiliza un polímero basado en celulosa para formular una cubierta tal como se describe en la presente, el polímero basado en celulosa puede ser, por ejemplo, uno o más seleccionado de etilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa, nitrato de celulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa y sales de los mismos, acetofalato de celulosa, etilhidroxietilcelulosa, etilmetilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroximetilcelulosa e hidroximetilpropilcelulosa y acetato de celulosa.

La cubierta también puede comprender uno o más polímeros basados en celulosa seleccionados de acetato de celulosa, propionato de celulosa, celulosa microcristalina silificada, nitrato de celulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa y sales de los mismos, acetofalato de celulosa, celulosa microcristalina, etilhidroxietilcelulosa, etilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa e hidroximetilpropilcelulosa, acetato de celulosa, ceratonia (alto peso molecular 310 000), éster metílico de Eudragit L, Eudragit RL y Eudragit E.

Los polímeros basados en celulosa son en general totalmente biodegradables ya que son típicamente productos de materiales vegetales. Las tasa de degradación de los polímeros basados en celulosa generalmente es más lenta que la de los polímeros basados en almidón. Sin embargo, la tasa de degradación de los polímeros basados en celulosa se puede aumentar mediante la adición de otros polímeros biodegradables tales como se indican en la presente. Dichos polímeros adicionales pueden ser polímeros susceptibles a la degradación por uno o más microorganismos que pueden resultar en una degradación más rápida de la composición de cubierta en piezas más pequeñas que dan lugar a un área superficial aumentada y resultan así en una degradación más rápida.

La cubierta puede comprender etilcelulosa C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>O<sub>6</sub>(C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>)<sub>n</sub>C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>O<sub>5</sub> donde n puede variar para proporcionar una amplia variedad de pesos moleculares. La etilcelulosa, un éter etílico de celulosa, es un polímero de cadena larga de unidades de β-anhidroglucosa unidas entre sí mediante ligaduras acetal. La etilcelulosa viene en grados diferentes que varían en peso molecular y cantidad de grupos etoxi. Los grados de 20 - 300 son adecuados para uso

en el presente contexto y están disponibles en el mercado. Los grados con pesos moleculares altos tienden a preferirse debido a que son óptimos para proporcionar una cubierta dura. La cubierta puede comprender una o más etilcelulosas con diferentes grados, por ejemplo, una etilcelulosa con un grado en el intervalo de 20 a 300, tal como en el intervalo de 50 a 200, en el intervalo de 80 a 120, tal como 100. La etilcelulosa generalmente tiene una temperatura de transición vítrea dentro de 129-133°C. Estos polímeros se utilizan ampliamente en la industria de los alimentos y farmacéutica como recubrimiento, estabilizador, formador de matriz y enmascarador de sabor y se consideran sustancias no tóxicas.

Los polímeros basados en celulosa derivan en general de material vegetal y pueden modificarse posteriormente. Muchos polímeros basados en celulosa no son costosos y proporcionan una dureza adecuada cuando se moldean y termoforman. Como derivados de plantas, los polímeros basados en celulosa se descomponen en general fácilmente cuando se desechan. Estos polímeros son estables e inertes en estado sólido.

#### Polímeros sintéticos

La cubierta según la invención también puede comprender uno o más polímeros sintéticos. Los polímeros sintéticos adecuados para uso en la composición de cubierta pueden incluir, por ejemplo, uno o más polímeros seleccionados de poliamida, polietileno, terftalato de polietileno, polipropileno, poliuretano, acetato polivinílico, alcohol polivinílico, butiral polivinílico, cloruro polivinílico, caucho de silicona, látex, teflón, copolímeros tales como etileno y acetato de vinilo (EVA), estireno-butadienestireno (SBS) y estireno-isopreno-estireno (SIS), polietilenglicoles, polivinilpirrolidona, óxido de polietileno (con pesos moleculares que varían de 100.000 a 8.000.000), carboximetileno (Carbomer) y azúcares de los mismos (por ejemplo, alilsacarosa) y polímeros de cobloque de etileno y óxido de propileno (Poloxámero).

#### Polímeros biodegradables

La biodegradación es el proceso por el cual los microorganismos (microbios tales como bacterias, hongos o algas) convierten materiales en biomasa, dióxido de carbono y agua. La biomasa es un término general utilizado para hacer referencia a las células de los microorganismos que utilizan el material como fuente de carbono para crecer.

La cubierta alternativa o adicionalmente puede comprender uno o más polímeros biodegradables. El/los polímeros biodegradables pueden ser uno o más seleccionados de polímeros basados en almidón tales como los descritos en la presente y polímeros basados en celulosa tales como los descritos en la presente. Sin embargo, el/los polímeros biodegradables pueden ser también uno o más seleccionados de polihidroxibutirato (PHB, por sus siglas en inglés), polihidroxivalerato (PHV, por sus siglas en inglés), polihidroxivalerato-co-hidroxivalerato (PHV/VH, por sus siglas en inglés), polihidroxialcanoatos (PHA, por sus siglas en inglés), poli-3-hidroxi-5-fenilvalerato (PHPV, por sus siglas en inglés), poliésteres alifáticos, policaprolactona (PCL, por sus siglas en inglés), ácido poliláctico (PLA, por sus siglas en inglés), ácido poliglicólico (PGA, por sus siglas en inglés), copolímeros o polímeros de cobloque de policaprolactona (PCL, por sus siglas en inglés), carbonato de polipropileno (PPC, por sus siglas en inglés), poliéster amida (PEA, por sus siglas en inglés), polibutileno succinato adipato (PBSA, por sus siglas en inglés), polibutileno adipato coterftalato (PBAT, por sus siglas en inglés) y polibutileno succinato adipato (PESA, por sus siglas en inglés).

La cubierta se puede formar utilizando copolímeros o copolímeros de cobloque de policaprolactona (PCL, por sus siglas en inglés), ácido poliláctico (PLA, por sus siglas en inglés) y/o ácido poliglicólico (PGA, por sus siglas en inglés) que se pueden seleccionar por ejemplo de poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA, por sus siglas en inglés), ácido poliláctico y copolímero de épsilon-caprolactona (PLA/CL, por sus siglas en inglés) y polímeros de ácido poliláctico/ácido glicólico (PLA/GA, por sus siglas en inglés), que están todos disponibles en el mercado.

La cubierta puede comprender uno o más polímeros biodegradables seleccionados de ácido poliláctico (PLA, por sus siglas en inglés), policaprolactona (PCL, por sus siglas en inglés) y polihidroxibutirato (PHB, por sus siglas en inglés). La cubierta puede comprender ácido poliláctico, policaprolactona y polihidroxibutirato.

El uso de policaprolactona y otros polímeros en este grupo ha aumentado en la última década mientras que la demanda de plásticos ecológicamente responsables ha crecido. Estos polímeros se consideran no tóxicos y ya se utilizan en composiciones farmacéuticas parenterales. Las ventajas de estos polímeros son su capacidad para producir una cubierta más flexible cuando se moldea en mezcla con polímeros derivados de almidón. Dichos polímeros se pueden utilizar para mejorar la estructura algo rígida del almidón termoplástico puro. Además, estos polímeros se descomponen y son biodegradables.

#### Ácido poliláctico

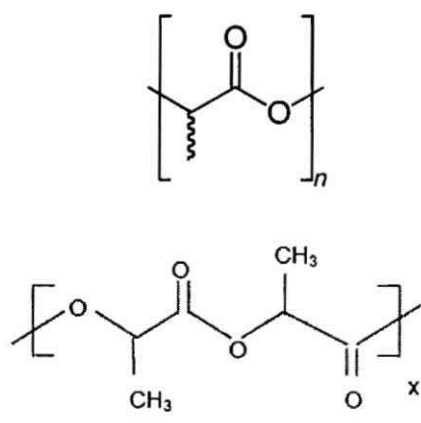
El ácido poliláctico o poliláctico (PLA) es un poliéster alifático, termoplástico, biodegradable derivado de recursos renovables tales como almidón de maíz. El PLA pertenece a la familia química de poliésteres, tales como, por ejemplo,  $\epsilon$ -caprolactona, PLA-caprolactona en diferentes relaciones de PLA de 15 % a 100 % (25, 35, 50, 75, 85 %), ácidos poliglicólicos, poliglicólicos (PGA), poli (láctido-co-glicólido) en diferentes relaciones de PLA de 15 a 100 % (25, 35, 50, 75, 85 %), poli (láctido-co-glicólido)-OH en diferentes relaciones de PLA de 15 % a 100 % (25, 35, 50, 75, 85 %). Cada uno de estos polímeros existe en forma L o D (volviéndolos ópticamente activos) y en cantidades

iguales (1:1) de las formas L y D en una mezcla amorfa, mientras que la forma L o D posee un cierto grado de cristalinidad. El grado de cristalinidad está altamente relacionado con las propiedades mecánicas tales como procesabilidad, propiedades físico-químicas, particularmente la estabilidad del polímero. Un grado de cristalinidad alto proporciona dureza y posiblemente más fragilidad. Lo cual puede afectar la procesabilidad. Además, los materiales altamente cristalinos tienen una temperatura de fusión alta y, por lo tanto, una temperatura de proceso, mientras que los ésteres amorfos tienen una temperatura de fusión más baja y, por consiguiente, una temperatura de proceso más baja.

Adicionalmente, un grado de cristalinidad aumentado implica que el material es más estable termodinámicamente, lo cual puede conducir a una vida útil más extensa. Los materiales con un grado de cristalinidad más bajo o completamente amorfos son generalmente más blandos con una temperatura de proceso más baja. Una desventaja potencial de los materiales amorfos o materiales con un grado de cristalinidad más bajo es que su estabilidad físico-química es más baja debido a su estado relativamente inestable termodinámicamente.

Cuando se utiliza PLA para formar la cubierta de composiciones farmacéuticas descritas en la presente, es deseable encontrar el grado de cristalinidad óptimo. Cada grado de cristalinidad tiene diferentes propiedades mecánicas, por consiguiente, la adhesión entre el PLA y la composición de matriz de variará dependiendo del grado de cristalinidad del material dado (PLA).

La estructura esquemática del PLA se muestra a continuación.



Debido a la naturaleza quiral del ácido láctico existen distintas formas de poliláctido: poli-L-láctido (PLA en su forma L) denominado PLLA resulta de la polimerización de L,L-láctido (también conocido como L-láctido) y poli-D-láctido (PLA en su forma D) denominado PDLA resulta de la polimerización de D,D-láctido (también conocido como D-láctido). Además, PLLA y PDLA se pueden mezclar con diversas relaciones de las dos formas estereo. Dado que la forma L tiene propiedades mecánicas más fuertes que la forma D y la forma L se ha utilizado en las composiciones farmacéuticas, se intenta optimizar la combinación al agregarla forma D a la forma L, tal como por ejemplo en cantidades 5, 10, 20, 30, 40 % p/p hasta una relación de 1:1, volviendo al material completamente amorfo en consecuencia. Sin embargo, también puede formar un complejo estereo altamente regular con cristalinidad aumentada. La adición de PDLA aumenta la energía molecular de la mezcla al formar un gradiente de concentración. Dependiendo de la extensión/magnitud del gradiente de temperatura, el PDLA puede inducir la nucleación lenta y, por lo tanto, la cristalización. Sin embargo, el PDLA también puede inducir una nucleación con una tasa de nucleación no controlada que conduce a un estado amorfo.

El PLA en su forma L tiene una cristalinidad de alrededor de 35-45 %, una temperatura de transición vítrea entre 35-80 °C y una temperatura de fusión entre 173-178 °C.

Debido a la estructura de PLA, el PLA puede estar expuesto a hidrólisis durante su trayectoria a través del tracto gastrointestinal pero el PLA es impermeable e insoluble en medios acuosos. Al aplicar o incluir PLA como material de cubierta, se ha demostrado que la cubierta permanece al menos macroscópicamente intacta durante las primeras 48 horas de exposición. Además, el producto de degradación posible de PLA es meramente ácido láctico.

#### Poliglicoles

La cubierta puede comprender cualquiera de los poliglicoles mencionados a continuación en una forma que se erosiona a una tasa sustancialmente más lenta que la composición de matriz. Por lo tanto, la cubierta puede ser una que se erosiona en un medio acuoso a una tasa sustancialmente más lenta que la composición de matriz que comprende la sustancia medicamentosa activa, con lo cual el área de la composición de matriz que comprende la sustancia medicamentosa activa que se expone durante la erosión y/o liberación de la composición de matriz se controla sustancialmente y con lo cual la cubierta se erosiona sustancialmente tras la erosión y/o liberación de la composición de matriz que comprende la sustancia medicamentosa activa. Dicha cubierta puede diseñarse de forma

tal que la tasa de erosión longitudinal de la cubierta sea sustancialmente igual a la tasa de erosión y/o liberación longitudinal de la matriz, con lo cual la matriz y la cubierta se erosionarán longitudinalmente hacia el centro de la composición farmacéutica sustancialmente a la misma tasa. Por consiguiente, cuando la composición de matriz ha sido erosionada y/o liberada completamente por el medio acuoso, la cubierta también se erosionará sustancialmente de forma completa. Una composición de matriz que tiene dicha cubierta tiene la ventaja obvia de biodegradarse completamente tras la liberación de la sustancia medicamentosa activa.

Un poliglicol adecuado para uso dentro de la cubierta incluye PEO de alto peso molecular, tal como, PEO con un peso molecular promedio que es significativamente más alto que el peso molecular promedio de cualquiera de los PEO, si están presentes, contenidos en la composición de matriz. Por consiguiente, cuando la composición de cubierta incluye un PEO, el PEO contenido en la cubierta puede seleccionarse para tener un peso molecular promedio significativamente más alto que el de cualquier PEO contenido en la matriz. Los materiales de PEO de ejemplo adecuados para uso en la cubierta incluyen, por ejemplo, uno o más PEO, con un peso molecular promedio de al menos 900.000, al menos 2.000.000, al menos 4.000.000, al menos 6.000.000 o al menos 7.000.000.

#### Mezclas de polímeros

Tal como se indica en la presente, la cubierta puede comprender uno o más polímeros diferentes, y en particular, uno o más polímeros diferentes seleccionados de polímeros basados en almidón, polímeros basados en celulosa, polímeros sintéticos y polímeros biodegradables, en particular de cualquiera de los polímeros basados en almidón, polímeros basados en celulosa, polímeros sintéticos y polímeros biodegradables descritos en la presente .

La cubierta puede comprender polímeros seleccionados de polímeros basados en almidón y polímeros biodegradables, tales como cualquiera de los polímeros basados en almidón y polímeros biodegradables descritos en la presente. En particular, se pueden combinar polímeros biodegradables tales como policaprolactona, polihidroxibuturato, polihidroxi valerato, ácido poliláctico, polihidroxialcanoatos y polipropilencarbonato con diversos almidones (tales como cualesquiera de los almidones descritos en la presente) en diferentes relaciones. Las mezclas adecuadas para uso en la composición de cubierta son, por ejemplo, policaprolactona y almidón de sagú y mandioca, policaprolactona o polihidroxibuturato y almidón presecado, termoplástico, policaprolactona y almidón gelatinizado o almidón termoplástico. Otras mezclas adecuadas son combinaciones basadas en almidón con componentes termoplásticos biodegradables como poliéster amida, polihidroxibuturato-co-valerato o polibutileno succinato-adipato. Los almidones de polímeros se pueden reticular con anhídrido maleico (MA, por sus siglas en inglés) y peróxido de dicumilo (DCP, por sus siglas en inglés) para proporcionar materiales más duros cuando se moldean y termoforman.

La cubierta puede comprender polímeros seleccionados de polímeros basados en almidón y polímeros sintético descritos en la presente. En particular, las mezclas adecuadas para uso en la composición de cubierta incluyen, por ejemplo, almidón granular natural, almidón modificado, almidón plastificado combinado o injertado con uno o más polímeros sintéticos tales como polietileno, poliestireno, ácido tereftálico purificado (PTA, por sus siglas en inglés), opcionalmente en mezcla con poliésteres alifáticos o alcoholes polivinílicos en diferentes relaciones. El polibutileno succinato (PBS, por sus siglas en inglés), polibutileno succinato adipato en combinación con diversos almidones en diferentes relaciones son también adecuados para uso en la formulación de la cubierta, tal como, por ejemplo, polibutileno succinato en mezcla con almidón termoplástico o almidones modificados con óxido de alquileo en combinación con alcohol polivinílico hidrolizado pueden utilizarse para formular la cubierta.

La cubierta puede comprender polímeros seleccionados de polímeros basados en celulosa y polímeros biodegradables descritos en la presente. Por lo tanto, la cubierta puede comprender una mezcla de PLA y etilcelulosa. En una o más realizaciones, la cubierta consiste en PLA, etilcelulosa y uno o más plastificantes (tales como cualesquiera de los plastificantes descritos en la presente) y uno o más estabilizantes UV (tales como cualesquiera de los estabilizantes UV descritos en la presente).

La cubierta puede hacerse con un material que comprende un polímero simple y donde la concentración del polímero incluido en la cubierta es de 5 a 100 % p/p.

La cubierta puede hacerse con un material que comprende una mezcla de polímero y donde la concentración total de polímeros incluidos en la cubierta es de 70 a 100 % p/p.

#### Estabilizante UV

La radiación de la luz solar puede acelerar la degradación de los plásticos, tales como la cubierta según la invención y el material de envasado que protege a las composiciones farmacéuticas de la luz solar directa puede proporcionar suficiente protección contra la degradación UV. En particular, cuando la cubierta incluida en las composiciones farmacéuticas descritas en la presente incluye una concentración alta de polímeros biodegradables, la incorporación de uno o más estabilizantes UV en la composición de cubierta puede funcionar para estabilizar los polímeros (particularmente los grupos funcionales insaturadas que se pueden incluir en dichos polímeros). Los estabilizantes UV podrían ser, por ejemplo, dióxido de titanio, complejo metálicos con grupos que contienen azufre, estabilizantes de luz de amina impedida (HALS, por sus siglas en inglés), benzofenonas y benzotriazoles. El dióxido de titanio ya se utiliza ampliamente en preparaciones farmacéuticas como pigmento y se considera no tóxico.

## Plastificante

Además de los polímeros mencionados anteriormente, la cubierta puede comprender uno o más componentes adicionales. Por lo tanto, la cubierta puede comprender al menos uno seleccionado de

i) polímeros que son solubles o dispersables en agua,

5 ii) plastificantes y

iii) rellenos/estabilizantes UV.

A modo de ejemplo, el material de cubierta puede comprender uno o más de los siguientes plastificantes: Alcohol de cetosteárico, aceite de ricino, sebacato de dibutilo, óxidos de polietileno y/o Poloxámero. Sin embargo, también se pueden usar otros plastificantes para proporcionar las propiedades de material deseadas.

10 Otros plastificantes adecuados pueden seleccionarse de monoglicéridos mono y diacetilados, monoglicéridos diacetilados, glicérido de semilla de algodón hidrogenado acetilado, cocoato de glicerilo, polietilenglicoles u óxidos de polietileno (por ejemplo, con un peso molecular de 1.000-500.000 daltons), dipropilenglicol salicilato glicerina, ácidos grasos y ésteres, ésteres de ftalato, ésteres de fosfato, amidas, ftalato de diocilo, glicolato de ftalilo, aceites de minerales, aceites vegetales hidrogenados, aceites vegetales, glicéridos de aceite de soja hidrogenado acetilado, 15 aceite de ricino, acetiltributilcitrato, acetiltriethylcitrato, abietato de metilo, nitrobenzono, disulfuro de carbono, salicilato de  $\beta$ -naftilo, sorbitol, sorbitolglicerilcitrato, alcoholes grasos, alcohol de cetosteárico, alcohol de cetilo, alcohol de estearilo, alcohol de oleilo, alcohol de miristilo, octaacetato de sacarosa, succinato de alfa-tocoferil polietilenglicol (TPGS, por sus siglas en inglés), derivado de tocoferilo, monoglicéridos diacetilados, monoestearato de dietilenglicol, monoestearato de etilenglicol, monooleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, monoestearato de polietilenglicol, 20 ésteres de macrogol, estearato de macrogol 400, estearato de macrogol 2000, estearato de polioxietileno 50, ésteres de macrogol, cetomacrogol 1000, laurmacrogoles, nonoxinoles, octocinoles, tiloxapol, poloxámeros, alcoholes polivinílicos, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 65, polisorbato 80, polisorbato 85, monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, sesquioleato de sorbitán, trioleato de sorbitán, triestearato de sorbitán y ésteres de sacarosa, oleato de amilo, oleato de butilo, estearato de butilo, monolaurato de dietilenglicol, tributirato de glicerol, Flexol B-400, éster de polietileno monomérico, Piccolastic A-5, Piccalastic A-25, Clorafin 40, acetiltributilcitrato, acetiltriethylcitrato, benzoato de bencilo, estearato de butoxietilo, butil y glicol ésteres de ácidos grasos, carbonato de butildiglicol, ricinoleato de butilo, butilftalilbutilglicolato, alcanfor, sebacato de dibutilo, tartrato de dibutilo, óxido de difenilo, glicerina, HB-40, éster metílico hidrogenado de colofonia, oleato de metoxietilo, monoamifalato, Nevillac 10, Paracril 26, alcohol de 30 hidroabietilo técnico, dipelargonato de trietilenglicol, alcoholes alifáticos sólidos y mezclas de los mismos.

En una o más realizaciones, la cubierta incluye plastificante a una concentración de 0 a 30 % p/p.

Los materiales de cubierta pueden incorporar además fibras de refuerzo hechas con in material seleccionado de, por ejemplo, fibras derivadas naturalmente, tales como fibras derivadas de plantas, materiales sintéticos, alambres metálicos o barras de acero, que aumentan la rigidez y/o integridad de la cubierta, proporcionando así protección 35 adicional contra la adulteración física.

## Construcción de cubierta y composición de cubierta

Una combinación de una geometría de cubierta y propiedades de material de cubierta adecuadas pueden proporcionar un alto grado de libertad de diseño, posibilitando una composición farmacéutica con propiedades deseadas según ciertos requisitos relacionados con el material y la geometría. Por lo tanto, si por ejemplo, se 40 necesita un material de cubierta menos adecuado, se puede elegir una selección de una construcción de cubierta dura y viceversa. En los ejemplos de la presente, se proporcionan instrucciones para permitir que un experto en la técnica haga una selección adecuada de la construcción de la cubierta y composición de la cubierta. En relación con el material de cubierta, cabe señalar además que el uso de un polímero muy adecuado, tal como, por ejemplo, policaprolactona no exige necesariamente el uso de plastificantes.

## 45 Forma de las composiciones de matriz

La forma geométrica de la composición de matriz es muy importante para obtener una liberación deseada, por ejemplo, una liberación de orden cero, de la composición farmacéutica. Por ejemplo, el área de liberación expuesta de la composición farmacéutica debería ser constante para una liberación de orden cero. El área se puede manipular mediante el empleo de una cubierta tal como se describe en la presente, cubriendo así las áreas de la composición 50 de matriz que no serán, por lo tanto, una superficie de liberación. En particular, un composición de matriz cilíndrica con los dos extremos expuestos dará lugar a una liberación de orden cero debido a que el área de liberación es constante (la cavidad cilíndrica de la cubierta se llena con composición de matriz), siempre que la liberación se produzca a través de la erosión de una superficie expuesta.

La superficie interna de la cubierta puede definir una cavidad que tiene una forma no cilíndrica, por ejemplo, para 55 obtener una liberación que no es de orden cero. Por ejemplo, el área de sección transversal perpendicular con

respecto al primer eje puede variar a lo largo del primer eje. Por ejemplo, el área de sección transversal puede aumentar desde el primer extremo hasta el segundo extremo. El área de sección transversal puede aumentar desde el primer extremo hasta el centro y disminuir desde el centro hasta el segundo extremo. El área de sección transversal puede disminuir desde el primer extremo hasta el centro y aumentar desde el centro hasta el segundo extremo (figura de reloj de arena). El cambio en el área de sección transversal de la superficie interna a lo largo del primer eje puede ser escalonado.

El término «forma cilíndrica» tal como se usa en la presente hace referencia a cualquier forma geométrica que tiene la misma área de sección transversal a lo largo de la longitud de la forma geométrica (a lo largo de un eje, por ejemplo, el primer eje). La forma cilíndrica puede combinarse con elemento/s de refuerzo tal como una pared y/o malla u otro elemento de refuerzo. La sección transversal de una cavidad cilíndrica puede tener cualquier forma bidimensional, por ejemplo, la sección transversal puede ser circular, ovalada, rectangular, triangular, angular, poligonal o en forma de estrella. Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden tener una forma generalmente cilíndrica, donde la pared de cubierta externa puede ser redondeada en el primer extremo y el segundo extremo. La pared de cubierta externa puede ahusarse a lo largo del primer eje, es decir, el área de la sección transversal de superficie de cubierta externa perpendicular con respecto al primer eje puede variar, por ejemplo, puede disminuir y/o aumentar a lo largo del primer eje. Por consiguiente, la superficie de cubierta externa puede ser una superficie de doble curvatura.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden ser composiciones farmacéuticas cilíndricas que tienen extremo/s redondeado/s y/o ahusado/s y/o con nichos formados por elementos de refuerzo/anclaje. La composición de matriz puede tener una forma cilíndrica (opcionalmente con extremo/s ahusado/s), que preferentemente se rodea mediante una cubierta que tiene al menos una abertura, exponiendo cada abertura una superficie de una composición de matriz contenida dentro de la cubierta.

Una forma cilíndrica puede ser cualquier forma geométrica que tiene la misma área de sección transversal a lo largo de la longitud de la forma geométrica. Dentro del presente contexto, a menos que se indique lo contrario, las secciones transversales son perpendiculares con respecto al eje del cilindro (primer eje). A modo de ejemplo, si la forma cilíndrica es alargada, entonces las secciones transversales serán perpendiculares con respecto al primer eje. Preferentemente, la forma cilíndrica es alargada. La sección transversal de un cilindro dentro del significado de la presente invención puede tener cualquier forma bidimensional, por ejemplo, la sección transversal puede ser circular, ovalada, parábola, hipérbola, rectangular, triangular, de otra forma angular, poligonal, en forma de estrella o en forma irregular. Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden tener una superficie externa generalmente cilíndrica, donde el/los extremos puede ser ahusados.

Por consiguiente, la forma cilíndrica puede ser, por ejemplo, un cilindro elíptico, un cilindro parabólico, un cilindro hiperbólico o un prisma. Un prisma dentro del presente contexto es un cilindro que tiene una sección transversal poligonal.

La composición farmacéutica así como la composición de matriz según la invención puede ser una forma cilíndrica con un extremo ahusado o dos extremos ahusados.

La composición de matriz puede rodearse sustancialmente con una cubierta que tiene dos aberturas exponiendo cada una un extremo de la composición de matriz cilíndrica.

Por consiguiente, la composición farmacéutica puede ser una forma cilíndrica con los dos extremos que exponen la composición de matriz que se erosiona. Dicha forma dará lugar a una liberación de orden cero debido a que el área de liberación es constante.

Tal como se describe en la presente, las composiciones farmacéuticas empleadas se proporcionan con una cubierta. La cubierta en general se aplica con una composición de matriz de tal forma que una superficie o parte de una superficie de la composición de matriz se expone a través de una o más aberturas en la cubierta. Por lo tanto, durante la liberación de la sustancia medicamentosa activa o erosión de la composición de matriz, la superficie de liberación tiene un área superficial sustancialmente constante o controlada durante la liberación o erosión, que conduce a un perfil de liberación deseado, por ejemplo, una liberación de orden cero. En el presente contexto, el área superficial controlada se relaciona con un área superficial predeterminada típicamente prevista por la forma de la cubierta de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente. Puede tener una forma cilíndrica uniforme simple o la forma cilíndrica puede tener uno o más extremos ahusados a efectos de disminuir (o aumentar) el período de liberación inicial.

Una composición farmacéutica se puede preparar para ingesta oral, tal como ingesta oral por deglución. Por consiguiente, el tamaño de la composición farmacéutica debe estar en un intervalo que permita la ingesta oral por deglución. Se puede preparar una composición farmacéutica como un supositorio, por ejemplo, para administración vaginal o rectal.

La Fig. 1 (A, B y C) muestra diferentes vistas de una realización de la cubierta según la presente invención. En la Fig. 1, se muestra una vista desde el extremo de la cubierta 2 que tiene una pared de cubierta externa 4 con un primer extremo 6 y un segundo extremo 8. La pared de cubierta externa 4 tiene una superficie interna 10 que define

una cavidad cilíndrica que tiene una sección transversal elíptica perpendicular con respecto al primer eje X. Se forman una primera abertura y una segunda abertura en la cubierta en el primer extremo 6 y el segundo extremo 8, respectivamente. La Fig. 1B muestra una sección transversal tomada a lo largo de la línea AA en la Fig. 1A. La Fig. 1C muestra una sección transversal tomada a lo largo de la línea BB en la Fig. 1A. La superficie externa 12 de la pared de cubierta externa 4 se ahúsa ligeramente para facilitar el moldeado por inyección. Por lo tanto, el espesor de la pared de cubierta externa 4 varía a lo largo del primer eje X desde 1,4 mm en el segundo extremo hasta 1,8 mm hacia el primer extremo, por lo tanto, el espesor máximo de la pared de cubierta externa es de 1,8 mm. La longitud  $d_1$  de la cubierta (extensión a lo largo del primer eje) es de 7,5 mm. La altura  $d_2$  de la cubierta (extensión a lo largo del segundo eje Y) es de 9 mm. El ancho  $d_3$  de la cubierta (extensión a lo largo del tercer eje Z) es de 13,5 mm. La superficie interna de la pared de cubierta externa define una cavidad cilíndrica que tiene una sección transversal elíptica ( $a_{int} = 5$  mm,  $b_{int} = 2,6$  mm) perpendicular con respecto al primer eje X. La cavidad se puede rellenar con una composición de matriz, proporcionando así una composición farmacéutica.

La Fig. 2 (A, B y C) muestra diferentes vistas de una realización de la cubierta según la presente invención. En la Fig. 2A, se muestra una vista desde el extremo de la cubierta 102. La pared de cubierta externa 4 tiene una superficie interna 10 que define una cavidad cilíndrica que tiene una sección transversal circular perpendicular con respecto al primer eje X. La Fig. 2B muestra una sección transversal tomada a lo largo de la línea AA en la Fig. 2A. La Fig. 2C muestra una sección transversal tomada a lo largo de la línea BB en la Fig. 2A. La superficie externa 12 de la pared de cubierta externa 4 es redondeada para facilitar el moldeado por inyección y la administración oral. Por lo tanto, el espesor de la pared de cubierta externa 4 varía a lo largo del primer eje X. El espesor máximo de la pared de cubierta externa es de 4,5 mm. La longitud  $d_1$  de la cubierta (extensión a lo largo del primer eje) es de 7,5 mm. La altura  $d_2$  de la cubierta (extensión a lo largo del segundo eje Y) es de 12 mm. El ancho  $d_3$  de la cubierta (extensión a lo largo del tercer eje Z) es de 16 mm. La superficie interna de la pared de cubierta externa define una cavidad cilíndrica que tiene una sección transversal circular perpendicular con respecto al primer eje X. La sección transversal circular tiene un diámetro de 7 mm. La cavidad se puede rellenar con una composición de matriz, proporcionando así una composición farmacéutica.

La Fig. 3 (A, B y C) muestra diferentes vistas de una realización de la cubierta según la presente invención. En la Fig. 3A, se muestra una vista desde el extremo de la cubierta 202. La pared de cubierta externa 4 tiene una superficie interna 10 que define una cavidad cilíndrica que tiene una sección transversal elíptica perpendicular con respecto al primer eje X. La Fig. 3B muestra una sección transversal tomada a lo largo de la línea AA en la Fig. 3A. La Fig. 3C muestra una sección transversal tomada a lo largo de la línea BB en la Fig. 3A. La cubierta 202 comprende una primera pared de refuerzo 20 y una segunda pared de refuerzo 22. La primera pared de refuerzo 20 y la segunda pared de refuerzo 22 son planas y se extienden paralelas con respecto al primer eje X. La primera pared de refuerzo 20 intersecta la segunda pared de refuerzo 22 formando un ángulo recto entre la primera pared de refuerzo 20 y la segunda pared de refuerzo 22. La primera pared de refuerzo 20 y la segunda pared de refuerzo 22 dividen la cavidad definida por la superficie interna 10 de la pared de cubierta externa 4 en cuatro partes de cavidad. La primera pared de refuerzo 20 y la segunda pared de refuerzo 22 se extienden desde el primer extremo 6 hacia el segundo extremo 8, dejando un pasaje abierto en el segundo extremo 8 tal como se observa en la Fig. 3B y 3C que permite que la composición de matriz se inyecte en las cuatro partes de cavidad. La primera pared de refuerzo 20 y la segunda pared de refuerzo 22 tienen un espesor de 0,5 mm. El uso de elementos de refuerzo permite una pared de cubierta externa más delgada 4. El espesor de la pared de cubierta externa 4 varía a lo largo del primer eje X desde 1,0 mm en el segundo extremo hasta 1,2 mm hacia el primer extremo. El espesor máximo de la pared de cubierta externa es de 1,2 mm. La longitud  $d_1$  de la cubierta (extensión a lo largo del primer eje) es de 7,5 mm. La altura  $d_2$  de la cubierta (extensión a lo largo del segundo eje Y) es de 7,5 mm. El ancho  $d_3$  de la cubierta (extensión a lo largo del tercer eje Z) es de 11,5 mm. La cavidad se puede rellenar con una composición de matriz, proporcionando así una composición farmacéutica.

La Fig. 4 (A, B y C) muestra diferentes vistas de una realización de la cubierta según la presente invención. La cubierta 302 es similar a la cubierta 202 de la Fig. 3; sin embargo no tiene la segunda pared de refuerzo.

La Fig. 5 (A, B y C) muestra diferentes vistas de una realización de la cubierta según la presente invención. En la Fig. 5A, se muestra una vista desde el extremo de la cubierta 402. La pared de cubierta externa 4 tiene una superficie interna 10 que define una cavidad cilíndrica que tiene una sección transversal elíptica perpendicular con respecto al primer eje X. La Fig. 5B muestra una sección transversal tomada a lo largo de la línea AA en la Fig. 5A. La Fig. 5C muestra una sección transversal tomada a lo largo de la línea BB en la Fig. 5A. La cubierta 402 comprende una primera pared de refuerzo plana 20 que se extiende perpendicular con respecto al primer eje X y está centrada entre el primer extremo 6 y el segundo extremo 8. La primera pared de refuerzo 20 comprende una abertura circular 24 con un diámetro de 2,5 mm que forma una conexión entre las dos partes de la cavidad. La primera pared de refuerzo 20 tiene un espesor de 0,5 mm. El espesor de la pared de cubierta externa 4 varía a lo largo del primer eje X desde 1,0 mm en el segundo extremo hasta 1,2 mm hacia el primer extremo. El espesor máximo de la pared de cubierta externa es de 1,2 mm. La longitud  $d_1$  de la cubierta (extensión a lo largo del primer eje) es de 7,5 mm. La altura  $d_2$  de la cubierta (extensión a lo largo del segundo eje Y) es de 7,5 mm. El ancho  $d_3$  de la cubierta (extensión a lo largo del tercer eje Z) es de 11,5 mm. La cavidad se puede rellenar con una composición de matriz, proporcionando así una composición farmacéutica.

La Fig. 6 (A, B y C) muestra diferentes vistas de una realización de la cubierta según la presente invención. En la Fig. 6A, se muestra una vista desde el extremo de la cubierta 502. La pared de cubierta externa 4 tiene una superficie interna 10 que define una cavidad cilíndrica que tiene una sección transversal elíptica perpendicular con respecto al primer eje X. La Fig. 6B muestra una sección transversal tomada a lo largo de la línea AA en la Fig. 6A. La Fig. 6C muestra una sección transversal tomada a lo largo de la línea BB en la Fig. 6A. La cubierta 502 comprende una primera pared de refuerzo plana 20 y una segunda pared de refuerzo plana 22 que se extienden perpendiculares con respecto al primer eje X en el mismo plano y están centradas entre el primer extremo 6 y el segundo extremo 8. La primera pared de refuerzo 20 y la segunda pared de refuerzo 22 tienen un espesor de 0,5 mm. El espesor de la pared de cubierta externa 4 varía a lo largo del primer eje X desde 1,0 mm en el segundo extremo hasta 1,2 mm hacia el primer extremo. El espesor máximo de la pared de cubierta externa es de 1,2 mm. La longitud  $d_1$  de la cubierta (extensión a lo largo del primer eje) es de 7,5 mm. La altura  $d_2$  de la cubierta (extensión a lo largo del segundo eje Y) es de 7,5 mm. El ancho  $d_3$  de la cubierta (extensión a lo largo del tercer eje Z) es de 11,5 mm. La primera pared de refuerzo 20 y la segunda pared de refuerzo 22 forman una abertura 24 que forma una conexión entre las dos partes de la cavidad. La cavidad se puede rellenar con una composición de matriz, proporcionando así una composición farmacéutica.

La Fig. 7 (A, B y C) muestra diferentes vistas de una realización de la cubierta según la presente invención. La cubierta 602 corresponde a la cubierta 102 ilustrada en la Fig. 2 (A, B y C) y comprende adicionalmente una primera pared de refuerzo plana 20 que se extiende perpendicular con respecto al primer eje X y está centrada entre el primer extremo 6 y el segundo extremo 8 de la cubierta 602. La primera pared de refuerzo 20 comprende una abertura circular 24 con un diámetro de 2 mm que forma una conexión entre las dos partes de la cavidad. La primera pared de refuerzo 20 tiene un espesor de 1 mm.

La Fig. 8 muestra vistas en perspectiva de las cubiertas ilustradas en la Fig. 1 y las Figs. 3-6.

La Fig. 9 (A, B, C y D) muestra diferentes vistas de una cubierta de ejemplo según la presente invención. La Fig. 9A muestra una vista desde el extremo de la cubierta 702 que tiene una pared de cubierta externa 4 con un primer extremo 6 y un segundo extremo 8. La pared de cubierta externa 4 tiene una superficie interna 10 que define una cavidad cilíndrica que se extiende desde el primer extremo hasta el segundo extremo y tiene una sección transversal elíptica perpendicular con respecto al primer eje X. La elipse formada por la superficie de cubierta interna 10 tiene un semieje mayor  $a_{int} = 4,8$  mm paralelo con respecto al tercer eje y un semieje menor  $b_{int} = 1,9$  mm paralelo con respecto al segundo eje. Se forman una primera abertura y una segunda abertura en la cubierta en el primer extremo 6 y el segundo extremo 8, respectivamente. La Fig. 9B muestra una sección transversal tomada a lo largo de la línea AA en la Fig. 9A. La Fig. 9C muestra una sección transversal tomada a lo largo de la línea BB en la Fig. 9A. La Fig. 9D muestra una vista en perspectiva de la cubierta 702. La cavidad cilíndrica puede tener cualquier forma adecuada tal como se describió anteriormente. La superficie externa 12 de la pared de cubierta externa 4 tiene secciones transversales elípticas a lo largo del primer eje X. Las secciones transversales elípticas varían en tamaño y área a lo largo del primer eje, es decir, la superficie externa 12 es una superficie de doble curvatura. Las secciones transversales de superficie externa a lo largo del primer eje tienen semiejes mayores  $a_{ext}$  en el intervalo de alrededor de 5,5 mm a alrededor de 6,7 mm y semiejes menores  $b_{ext}$  en el intervalo de alrededor de 2,2 mm a alrededor de 4,5 mm. El espesor de la pared de cubierta externa 4 varía a lo largo del primer eje X desde 0,7 mm en el primer y segundo extremos aumentando hasta alrededor de 1,9 mm en el centro entre los dos extremos.

Por consiguiente, el espesor máximo de la pared de cubierta externa es de 1,9 mm. La longitud  $d_1$  de la cubierta 702 (extensión a lo largo del primer eje) es de alrededor de 7,5 mm. La altura  $d_2$  de la cubierta 702 (extensión a lo largo del segundo eje Y) es de alrededor de 7,6 mm. El ancho  $d_3$  de la cubierta 702 (extensión a lo largo del tercer eje Z) es de alrededor de 13,4 mm. La cavidad se puede rellenar con una composición de matriz, proporcionando así una composición farmacéutica.

En la tabla a continuación se divulgan ejemplos de dimensiones de la cubierta, donde  $a_{ext}$  es el intervalo para el semieje mayor de la superficie externa de cubierta de las secciones transversales a lo largo del primer eje,  $b_{ext}$  es el intervalo para el semieje menor de la superficie externa de cubierta de las secciones transversales a lo largo del primer eje,  $a_{int}$  es el semieje mayor de la superficie interna y  $b_{int}$  es el semieje mayor de la superficie interna.

Cubierta	$a_{ext}$ ( $a_{ext, \text{mín.}}$ - $a_{ext, \text{máx.}}$ ) /mm	$b_{ext}$ ( $b_{ext, \text{mín.}}$ - $b_{ext, \text{máx.}}$ ) /mm	$a_{int}$ /mm	$b_{int}$ /mm	$d_1$ /mm
Ejemplo 1	3,4 - 4,8	2,2 - 3,6	2,4	1,2	7,5
Ejemplo 2	4,1 - 5,7	2,7 - 4,2	3,3	1,7	7,5
Ejemplo 3	5,9 - 7,5	3,0 - 4,3	4,8	1,9	7,5
Ejemplo 4	10,1 - 11,4	2,7 - 4,5	9,0	2,0	7,5
Ejemplo 5	2,5 - 4,0	2,1 - 3,5	0,9	0,9	7,5



Cubierta	$a_{ext}$ ( $a_{ext, mín.} - a_{ext, máx.}$ ) /mm	$b_{ext}$ ( $b_{ext, mín.} - b_{ext, máx.}$ ) /mm	$a_{int}$ /mm	$b_{int}$ /mm	$d_1$ /mm
Ejemplo 6	2,3 - 4,0	2,1 - 3,5	1,6	1,0	7,5
Ejemplo 7	4,0 - 5,4	2,4 - 3,6	2,9	1,2	7,5
Ejemplo 8	5,1 - 6,4	2,8 - 4,1	4,0	1,7	7,5
Ejemplo 9	9,0 - 10,3	2,8 - 4,1	7,8	1,7	7,5
Ejemplo 10	2,0 - 4,0	1,8 - 3,5	0,9	0,9	7,5
Ejemplo 11	2,6 - 4,0	2,0 - 3,5	1,6	1,1	7,5
Ejemplo 12	4,0 - 5,4	2,4 - 3,6	2,9	1,2	7,5
Ejemplo 13	5,1 - 6,4	2,8 - 4,1	4,0	1,7	7,5
Ejemplo 14	9,0 - 10,3	2,8 - 4,1	7,8	1,7	7,5
Ejemplo 15	4,0 - 5,2	2,5 - 4,8	2,8	1,4	7,5
Ejemplo 16	4,5 - 5,7	2,6 - 4,0	3,3	1,6	7,5
Ejemplo 17	5,6 - 7,0	2,8 - 4,2	4,5	1,8	7,5
Ejemplo 18	6,7 - 7,9	2,9 - 4,3	5,5	1,9	7,5

5 El semieje mayor mínimo de las secciones transversales de superficie de cubierta externa elíptica pueden proporcionarse mediante:  $a_{ext, mín.} = a_{int} + \beta_1$ , donde  $\beta_1$  es al menos 0,5 mm, tal como al menos 0,7 mm, por ejemplo, en el intervalo de alrededor de 1,0 mm a alrededor de 2,5 mm. En una o más de las realizaciones de la cubierta,  $\beta_1 = 1,1$  mm a efectos de proporcionar la fortaleza deseada y al mismo tiempo posibilitar una composición farmacéutica que sea fácil de deglutir.

10 El semieje menor mínimo de las secciones transversales de superficie de cubierta externa elíptica pueden proporcionarse mediante:  $b_{ext, mín.} = b_{int} + \beta_2$ , donde  $\beta_2$  es al menos 0,5 mm, tal como al menos 0,7 mm, por ejemplo, en el intervalo de alrededor de 1,0 mm a alrededor de 2,5 mm. En una o más de las realizaciones de la cubierta,  $\beta_1 = 1,1$  mm a efectos de proporcionar la fortaleza deseada y al mismo tiempo posibilitar una composición farmacéutica que sea fácil de deglutir.

15 La superficie de cubierta externa 12 de la cubierta 702 en una sección transversal perpendicular con respecto al segundo eje (véase la Fig. 9C) forma un arco circular con  $r = d_1$  es decir,  $\alpha = 1$ . Además, la superficie de cubierta externa 12 de la cubierta 702 en una sección transversal perpendicular con respecto al tercer eje (véase la Fig. 9B) forma un arco circular con  $r = d_1$  es decir,  $\alpha = 1$ .

20 La Fig. 10 (A, B, C y D) ilustra una cubierta de ejemplo para una composición farmacéutica. La Fig. 10A es una vista desde el extremo de la cubierta 802. La Fig. 10B muestra una sección transversal tomada a lo largo de la línea AA en la Fig. 10A. La Fig. 10C muestra una sección transversal tomada a lo largo de la línea BB en la Fig. 10A. La Fig. 10D muestra una vista en perspectiva de la cubierta 802. La cubierta 802 se extiende desde un primer extremo 6 hasta un segundo extremo 8 a lo largo de un primer eje. La cubierta 802 define varias cavidades 804 que se extienden desde el primer extremo 6 hasta el segundo extremo 8. La cubierta 802 define diez cavidades 804; sin embargo, se puede emplear cualquier cantidad adecuada de cavidades, tal como dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más. Las cavidades 804 son cavidades cilíndricas circulares con un radio adecuado, por ejemplo, en el intervalo de alrededor de 0,5 mm a alrededor de 4,0 mm. En la cubierta 802, los radios de la cavidad son de alrededor de 0,96 mm. Se pueden emplear diferentes radios para diferentes cavidades. Las diez cavidades 25 804 se disponen en una configuración de matriz de 2X5. Cabe señalar que se puede emplear cualquier configuración adecuada de cavidades, por ejemplo, se puede ajustar la cantidad, tamaño de sección transversal y forma de las cavidades según se desee. Opcionalmente, cada cavidad 804 comprende un elemento de refuerzo 806 que se extiende desde la superficie de cubierta interna hacia dentro de la cavidad. Los elementos de refuerzo 806 se extienden desde la superficie interna como protrusiones anulares perpendiculares con respecto al primer eje X. Los elementos de refuerzo 806 también pueden denominarse paredes de refuerzo que comprenden una abertura circular 808. Además de mejorar la fortaleza de la cubierta 802, los elementos de refuerzo 806 también funcionan como elementos de anclaje para las composiciones de matriz alojadas en las cavidades 804. De esta forma, los elementos de refuerzo 806 garantizan que la composición de matriz no pueda extraerse de las cavidades 804 sin romper o 30

5 triturar la composición de matriz, aumentando la resistencia contra el abuso. La longitud  $d_1$  de la cubierta 802 (extensión a lo largo del primer eje) es de alrededor de 7,5 mm. La altura  $d_2$  de la cubierta 802 (extensión a lo largo del segundo eje Y) es de alrededor de 7,0 mm. El ancho  $d_3$  de la cubierta 802 (extensión a lo largo del tercer eje Z) es de alrededor de 16,5 mm. Las cavidades 804 se pueden rellenar con una composición de matriz, formando así una composición farmacéutica.

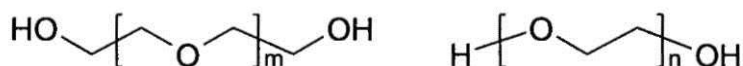
La superficie de cubierta externa 12 de la cubierta 802 forma una superficie de doble curvatura. La altura  $d_2$  de la cubierta varía a lo largo del primer eje de alrededor de 4,8 mm en el primer y segundo extremo hasta alrededor de 7 mm en el centro entre los dos extremos. El ancho  $d_3$  varía a lo largo del primer eje de alrededor de 13,5 mm en el primer y segundo extremo hasta alrededor de 16 mm en el centro entre los dos extremos.

#### 10 Composición de matriz

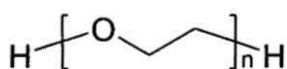
Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden comprender una composición de matriz. La composición de matriz puede comprender uno o más polímeros.

15 Los polímeros adecuados para la composición de matriz típicamente comprenden un políglicol, por ejemplo, en forma de un homopolímero y/o un copolímero. El polímero puede ser sustancialmente soluble en agua, termoplástico, cristalino, semicristalino o amorfo o una mezcla de polímeros sustancialmente solubles en agua, cristalinos, semicristalinos o amorfos. Los polímeros adecuados para uso en una composición de matriz son polietilenglicoles, incluidos derivados tales como mono y dimetoxipolietilenglicoles (mPEGs), óxidos de polietileno y/o copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno.

20 Los polietilenglicoles (PEGs) son polímeros polidispersos lineales compuestos por unidades repetidas de etilenglicol. Su fórmula química es  $\text{HOCH}_2[\text{CH}_2\text{OCH}_2]_m\text{CH}_2\text{OH}$  donde  $m$  representa la cantidad promedio de unidades repetidas. Alternativamente se puede utilizar la fórmula general  $\text{H}[\text{OCH}_2\text{CH}_2]_n\text{OH}$  para representar el polietilenglicol, donde  $n$  es la cantidad  $m+1$  en la fórmula química anterior. Véanse las presentaciones estructurales del polietilenglicol a continuación.  $n$  es la cantidad promedio de oxietileno,  $n$  es igual a  $m + 1$ .



25 Los óxidos de polietileno (PEO) son polímeros no iónicos polidispersos lineales compuestos por unidades repetidas de óxido de etileno. Su fórmula química es  $\text{HO}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_n\text{H}$  donde  $n$  representa la cantidad promedio de grupos oxietileno. Véase la presentación estructural del óxido de polietileno a continuación.  $n$  es la cantidad promedio de grupos oxietileno. Dependiendo del método de preparación aplicado, los pesos moleculares altos de PEO pueden tener un grupo metilo terminal.



35 Los polietilenglicoles son mezclas de adición de etilenglicol. En general, PEG hace referencia a cadenas poliméricas con pesos moleculares por debajo de 20.000, mientras que PEO hace referencia a polímeros con pesos moleculares más altos. Sin embargo, debido a las similitudes entre PEO y PEG, a menudo los términos se utilizan de forma intercambiable para el mismo compuesto.

40 Los polietilenglicoles y/o óxidos de polietileno adecuados para uso en la composición de matriz incluyen aquellos que tienen pesos moleculares de al menos alrededor de 20.000 daltons, tales como, por ejemplo, de 20.000 a 700.000 daltons, de 20.000 a 600.000 daltons, de 35.000 a 700.000 daltons, de 35.000 a 500.000 daltons, de 35.000 a 400.000 daltons, de 35.000 a 300.000 daltons, de 50.000 a 300.000 daltons, tales como, por ejemplo, al menos 35.000 daltons, al menos 50.000 daltons, al menos 75.000 daltons, al menos 100.000 daltons, al menos 150.000 daltons, al menos 200.000 daltons, al menos 250.000 daltons, al menos 300.000 daltons o al menos 400.000 daltons.

45 El polímero puede ser un óxido de polietileno o un polietilenglicol que tiene un peso molecular seleccionado de al menos 20.000 daltons, al menos 35.000 daltons, al menos 50.000 daltons, al menos 100.000 daltons, al menos 200.000 daltons, al menos 300.000 daltons y al menos 400.000 daltons. El PEG está disponible en el mercado con pesos moleculares promedio de hasta 35.000. El PEO está disponible en el mercado con pesos moleculares promedio de hasta 8.000.000. El polímero puede ser un PEO que tiene un peso molecular de al menos 100.000, tal como, por ejemplo, de 100.000 a 8.000.000, de 100.000 a 7.000.000, de 100.000 a 5.000.000, de 100.000 a 4.000.000, de 100.000 a 2.000.000, de 100.000 a 1.000.000, de 100.000 a 900.000. Cuando se emplea PEO con un peso molecular en el extremo inferior, el PEO típicamente tiene un peso molecular tal como el mencionado en el párrafo precedente. Los PEO disponibles en el mercado con un peso molecular en el extremo superior tienen

50

típicamente los siguientes pesos moleculares: 900.000, 1.000.000, 2.000.000, 4.000.000, 5.000.000, 7.000.000, 8.000.000.

Los poloxámeros son copolímeros o copolímeros de bloque y son una gama de tensioactivos no iónicos de polietilenglicol (PEG) y polipropilenglicol (PPG).

- 5 En resúmenes químicos los copolímeros de bloque Diol EO/PO se describen con el nombre científico copolímero de bloque de -hidroxi-hidroxipoli(oxietileno)poli(oxipropileno)-poli(oxietileno)- en combinación con el número de registro de CAS.

10 En realizaciones específicas, un poloxámero adecuado para uso en una composición de matriz tiene un valor HLB de al menos 18 tal como, por ejemplo, al menos 20. El peso molecular medio de un poloxámero adecuado es típicamente al menos 2.000.

Los copolímeros en bloque típicos de óxido de etileno y óxido de propileno tienen un peso molecular de 2.000 daltons, típicamente de 3.000 a 30.000 daltons, tal como, por ejemplo, de 4.000 a 15.000 daltons. El poloxámero puede ser el único polímero termoplástico en la composición de matriz.

- 15 Las mezclas de PEO con diferentes pesos moleculares promedio pueden utilizarse a efectos de obtener un PEO con un peso molecular promedio deseable. Lo mismo se aplica a PEG.

El polímero tiene un punto de fusión más alto que la temperatura corporal del humano en el cual se utilizará la composición farmacéutica. Por lo tanto, el/los polímeros empleados en la composición de matriz se pueden seleccionar entre polímeros que tienen un punto de fusión de 20-120 °C, tal como, por ejemplo, de 30 a 100 °C o de 40 a 80 °C.

- 20 La composición de matriz puede comprender al menos un óxido de polietileno y al menos un copolímero.

Además o como alternativa a un polímero de tipo poliglicol, la composición de matriz puede comprender polímero(s) seleccionados de polímeros naturales solubles en agua modificados o no modificados tales como glucomanano, galactano, glucano, ácido poligalacturónico, polixilano, poligalactomananos, ranogalacturonano, polixiloglicano, arabinogalactano y almidón, celulosa y derivados de los mismos, quitosano, alginato, fibrina, colágeno, gelatina, ácido hialurónico, amilopectina, pectina incluidas pectinas metiladas o metoxiladas inferiores, dextrano y ácidos grasos y alcoholes; polímeros sintéticos tales como polivinilpirrolidona (PVP), acetato polivinílico (PVA), polivinilbutiral (PVB), éster metílico de Eudragit L, Eudragit L, Eudragit RL, Eudragit E, Eudragit S, PHPV, PHA, policaprolactona (PCL), poli(ácido láctico-co-glicólico)(PLGA) y ácido poliláctico (PLA); e hidrogeles hechos con polímeros o polímeros combinados mencionados anteriormente o de polímeros originados de: metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA), dimetacrilato de etilenglicol (EDGMA), N-Vinil-2-Pirrolidona (NVP), acrilamida, metacrilato de hidroxipropilo (HPMA), acrilato de polietilenglicol (PEGA), metacrilato de polietilenglicol (PEGMA), dimetacrilatos de poli(etilenglicol) (PEGDMA), diacrilato de polietilenglicol (PEGDA) y dimetacrilatos de poli(etilenglicol) (PEGDMA).

- 35 Uno o más polímeros están típicamente presentes en una composición de matriz en una cantidad de concentración de 5 a 99,9 % p/p, tal como de 10 a 95 % p/p, tal como de 15 a 90 % p/p, tal como de 20 a 85 % p/p, tal como de 30 a 85 % p/p calculados como % p/p de la composición de matriz.

La concentración total de polímeros en la composición de matriz puede estar en el intervalo de 5 a 95 % p/p, tal como de 5 a 80 % p/p, tal como de 10 a 80 % p/p, tal como de 20 a 80 % p/p, tal como de 30 a 80 % p/p, tal como de 40 % a 80 % p/p, por ejemplo de 45 a 80 % p/p.

- 40 La concentración de homopolímeros en la composición de matriz puede estar en el intervalo de 5 a 90 % p/p, tal como de 20 a 85 % p/p, por ejemplo en el intervalo de 20 a 75 % p/p, tal como en el intervalo de 20 a 70 % p/p.

La concentración de copolímero de poliglicol en la composición de matriz, si está presente en combinación con un homopolímero de poliglicol, puede estar en el intervalo de 0 a 60 % p/p, tal como por ejemplo 0 a 30 % p/p. Si el copolímero es el único polímero termoplástico en la composición de matriz, la concentración puede ser de alrededor de 5 a alrededor de 99,5 % p/p, tales como los intervalos descritos anteriormente y descritos para el homopolímero.

- 45 En tales casos, cuando la mezcla de polímeros está presente en la composición de matriz, la concentración de un polímero individual en la composición de matriz puede ser típicamente de 0 a 95 % p/p tal como, por ejemplo, de 5 a 90 % p/p, de 10 a 90 % p/p, de 10 a 80 % p/p, de 10 a 70 % p/p, de 10 a 60 % p/p, de 10 a 50 % p/p, de 15 a 50 % p/p, de 15 a 45 % p/p, de 15 a 40 % p/p, de 20 a 40 % p/p, de 20 a 35 % p/p o de 20 a 30 % p/p. La concentración puede ser de 0 a 75 % p/p, de 10 a 75 % p/p, de 20 a 50 % p/p, de 20 a 55 % p/p. Los polímeros también pueden estar presentes en concentraciones bajas tales como por ejemplo de 0 a 20 % p/p.

50 La concentración total de polímeros (en particular la suma de los homo y copolímeros de tipo poliglicol) en la composición de matriz puede ser de 5 a 99,9 % p/p, tal como de 10 a 95 % p/p, de 15 a 90 % p/p, tal como de 20 a 85 %, tal como de 30 a 85 %, de 30 a 99 % p/p tal como, por ejemplo, de 35 a 95 % p/p, de 35 a 90 % p/p, de 35 a 85 % p/p, de 35 a 80 % p/p, de 40 a 75 % p/p, de 45 a 70 % p/p, de 45 a 65 % p/p, de 55 a 85 % p/p o de 60 a 85 %

p/p. Más específicamente, la concentración puede seleccionarse de 5 a 85 % p/p, de 20 a 85 % p/p, de 30 a 85 % p/p y de 40 a 85 % p/p.

5 La concentración del homopolímero de poliglicol puede ser de 5 a 99,9 % p/p, tal como de 20 a 90 % p/p, de 30 a 90 % p/p, y, en aquellos casos donde el homopolímero es el único polímero termoplástico presente en la composición de matriz, entonces la concentración puede ser de 50 a 95 % p/p, tal como, por ejemplo, de 55 a 90 % p/p, de 60 a 90 % p/p, de 65 a 90 % p/p, de 70 a 90 % p/p o de 70 a 85 % p/p. La concentración puede seleccionarse de 10 a 75 % p/p, de 20 a 75 % p/p, de 25 a 75 % p/p y de 30 a 75 % p/p.

10 La concentración de copolímero de poliglicol, si está presente en combinación con un homopolímero de poliglicol, puede ser de 1 a 60 % p/p, tal como por ejemplo de 2,5 a 50 % p/p, de 5 a 45 % p/p. Si el copolímero es el único polímero termoplástico en la composición de matriz, la concentración puede ser de 5 a 99,5 % p/p, tales como los intervalos descritos anteriormente y descritos para el homopolímero. La concentración de copolímero de poliglicol puede ser de 0 a 25 % p/p.

#### Sustancias medicamentosas activas

15 Una composición de matriz comprende una o más sustancias medicamentosas activas. La cantidad de sustancia se determina mediante el índice terapéutico de la indicación para la cual está prevista la sustancia medicamentosa activa. Típicamente, la cantidad de la sustancia medicamentosa activa corresponde a una dosis terapéutica diaria o parte de la misma.

Una composición de matriz es adecuada para uso para sustancias medicamentosas activas solubles en agua así como ligeramente solubles o insolubles.

20 Por consiguiente, una composición de matriz puede comprender una o más sustancias medicamentosas activas, es decir, sustancias que son sustancias medicamentosas terapéuticamente, profilácticamente, diagnósticamente y/o biológicamente activas. El término «sustancia medicamentosa activa» tal como se usa en la presente incluye de forma amplia cualquier compuesto o mezcla del mismo que se puede administrar a partir de la composición de matriz para producir un resultado beneficioso.

25 Los ejemplos sustancias medicamentosas activas específicas adecuadas para uso en una composición de matriz de la invención son:

30 Sustancias medicamentosas activas antiinflamatorias y antirreumáticas; butilpirazolidinas, fenilbutazona, mofebutazona, oxifenbutazona, clofezona, kebutazona, derivados de ácido acético y sustancias relacionadas, indometacina, sulindac, tolmetina, zomepirac, diclofenac, alclofenac, bumadizona, etodolac, lonazolac, fentiazac, acemetacina, difenpiramida, oxametacina, proglumetacina, ketorolaco, aceclofenac, bufexamac, oxicams, piroxicam, tenoxicam, droxicam, lornoxicam, meloxicam, derivados de ácido propiónico, ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, fenoprofeno, fenbufeno, benoxaprofeno, suprofeno, piroprofeno, flurbiprofeno, indoprofeno, ácido tiaprofénico, oxaprozín, ibuproxam, dexibuprofeno, flunoxaprofeno, alminoprofeno, dexcetoprofeno, fenamatos, ácido mefenámico, ácido tofenámico, ácido flufenámico, ácido meclofenámico, coxibs, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, nabumetona, ácido niflúmico, azapropazona, glucosamina, bencidamina, polisulfato de glicosaminoglicano, procuazona, orgoteína, nimesulida, feprazona, diacereína, morniflumato, tenidap, oxaceprol, sulfato de condroitina, feprazona, dipirocetilo, ácido acetilsalicílico, quinolinas, oxincofeno, preparaciones de oro, aurotiomalato de sodio, aurotiosulfato de sodio, auranofina, aurotioglucosa, aurotioprol, penicilamina y agentes similares, bucilamina.

40 Analgésicos; opiáceos, alcaloides opiáceos naturales, alcaloides opiáceos semisintéticos, morfina, opio, hidromorfona, nicomorfina, oxiconona, dihidrocodeína, diamorfina, papaveretum, codeína, derivados de fenilpiperidina, cetobemidona, petidina, fentanilo, derivados de difenilpropilamina, dextromoramida, piritramida, dextropropoxifeno, bezitramida, metadona, derivados de benzomorfolano, pentazocina, fenazocina, derivados de oripavina, buprenorfina, derivados de morfina, butorfanol, nalbufina, tilidina, tramadol, dezocina, ácido salicílico y derivados, ácido acetilsalicílico, aloxiprina, salicilato de colina, salicilato de sodio, salicilamida, salsalato, etenzamida, salicilato de morfina, dipirocetilo, benorilato, diflunisal, salicilato de potasio, guacetisal, carbasalato cálcico, salicilato de imidazol, pirazonas, fenazona, metamizol sódico, aminofenazona, propifenazona, nifenazona, anilidas, paracetamol, fenacetina, bucetina, propacetamol, otros analgésicos y antipiréticos, rimazolio, glafenina, floctafenina, viminol, fefopam, flupirtina, ziconótido.

50 Anestésicos; éteres, éter dietílico, éter vinílico, hidrocarburos halogenados, halotano, cloroformo, metoxiflurano, enflurano, tricloroetileno, isoflurano, desflurano, sevoflurano, barbituratos, metohexital, hexobarbital, tiopental, narcobarbital, anestésicos opiáceos, fentanilo, alfentanilo, sufentanilo, fenoperidina, anileridina, remifentanilo, otros anestésicos generales, droperidol, ketamina, propanidida, alfaxalona, etomidato, propofol, ácido hidroxibutírico, óxido nitroso, esketamina, xenón, ésteres de ácido aminobenzoico, metabutetamina, procaína, tetracaína, cloroprocaína, benzocaína, amidas, bupivacaína, lidocaína, mepivacaína, prilocaína, butanilcaína, cincocaína, etidocaína, articaína, ropivacaína, levobupivacaína, ésteres de ácido benzoico, cocaína, otros anestésicos locales, cloruro de etilo, diclonina, fenol, capsacaína.

55

Sustancias medicamentosas activas antiyaqueosas; alcaloides de ergot, dihidroergotamina, ergotamina, metisérvido, lisúrido, derivados de corticosteroides, flumedroxona, agonistas de serotonina (5HT1) selectivos, sumatriptán, naratriptán, zolmitriptán, rizatriptán, almotriptán, eletriptán, frovatriptán, otras preparaciones antiyaqueosas, pizotifeno, clonidina, iprazocromo, dimetotiazina oxetorona.

- 5 Sustancias medicamentosas activas antiepilépticas; barbituratos y derivados, metilfenobarbital, fenobarbital, primidona, barbexaclona, metarbital, derivados de hidantoína, etotoína, fenitoína, amino(difenilhidantoína), ácido valérico, mefenitoína, fosfenitoína, derivados de oxazolidina, parametadiona, trimetadiona, etadiona, derivados de succinimida, etosuximida, fensuximida, mesuximida, derivados de benzodiazepina, clonazepam, derivados de carboxamida, carbamazepina, oxcarbazepina, rufinamida, derivados de ácido graso, ácido valproico, valpromida, ácido aminobutírico, vigabatrina progabida, tiagabina, otros antiepilépticos, sultiamo, fenacemida, lamotrigina, felbamato, topiramato, gabapentina, fenetúrido, levetiracetam, zonisamida, pregabalina, estiripentol, lacosamida, beclamida.

- 15 Sustancias medicamentosas activas anticolinérgicas; amins terciarias, trihexifenidilo, biperideno, metixeno, prociclidina, profenamina, dexetimida, fenglutarimida, mazaticol, bornaprina, tropatepina, éteres químicamente próximos a las antihistaminas, etanautina, ordenadrina (cloruro), éteres de tropina o derivados de tropina, benzatropina, etibenzatropina.

- 20 Sustancias medicamentosas activas dopaminérgicas; dopa y derivados de dopa, levodopa, melevodopa, etilevodopa, derivados de adamantano, amantadina, agonistas de dopamina, bromocriptina, pergólido, mesilato de dihidroergocriptina, ropinirol, pramipexol, cabergolina, apomorfina, piribedilo, rotigotina, monoamina, inhibidores de oxidasa B, selegilina, rasagilina, otros agentes dopaminérgicos, tolcapona, entacapona, budipina.

- 25 Sustancias medicamentosas activas antipsicóticas; fenotiazinas con cadena lateral alifática, clorpromazina, levomepromazina, promazina, acepromazina, triflupromazina, ciamemazina, clorproetazina, fenotiazinas con estructura de piperazina, dixirazina, flufenazina, perfenazina, proclorperazina, tiopropazato, trifluoperazina, acetofenazina, tioproperazina, butaperazina, perazina, fenotiazinas con estructura de piperidina, periciazina, tioridazina, mesoridazina, pipotiazina, derivados de butirofenona, haloperidol, trifluperidol, melperona, moperona, pipamperona, bromperidol, benperidol, droperidol, fluanisona, derivados de indol, oxipertina, molindona, sertindol, ziprasidona, derivados de tioxanteno, flupentixol, clopentixol, clorprotixeno, tiotixeno, zuclopentixol, derivados de difenilbutilpiperidina, fluspirileno, pimozida, penfluridol, diazepinas, oxazepinas y tiazepinas, loxapina, clozapina, olanzapina, quetiapina, neurolépticos, en discinesia tardía, tetrabenazina, benzamidas, sulpirida, sultoprida, tiaprida, remoxiprida, amisulprida, veraliprida, levosulpirida, litio, otros antipsicóticos, protipendilo, risperidona, clotiapina, mosapramina, zotepina, aripiprazol, paliperidona.

- 35 Sustancias medicamentosas activas ansiolíticas; derivados de benzodiazepina, diazepam, clordiazepóxido, medazepam, oxazepam, clorazepato de potasio, lorazepam, adinazolam, bromazepam, clobazam, ketazolam, prazepam, alprazolam, halazepam, pinazepam, camazepam, nordazepam, fludiazepam, loflazepato de etilo, etizolam, clotiazepam, cloxazolam, tofisopam, derivados de difenilmetano, hidroxizina, captodiamio, carbamatos, meprobamato, emilcamato, mebutamato, derivados de dibenzo-biciclo-octadieno, benzoctamina, derivados de azaspirodecanodiona, buspirona, otros ansiolíticos, mefenoxalona, gedocarnilo, etifoxina.

- 40 Sustancias medicamentosas activas hipnóticas y sedantes; barbituratos, pentobarbital, amobarbital, butobarbital, barbital, aprobarbital, secobarbital, talbutal, vinilbital, vinbarbital, ciclobarbital, heptabarbital, reposal, metohexital, hexobarbital, tiopental, etalobarbital, alobarbital, proxibarbal, aldehídos y derivados, hidrato de cloral, cloralodol, hidrato de cloral acetilglicinamida, dicloralfenazona, paraldehído, derivados de benzodiazepinaemeponio, flurazepam, nitrazepam, flunitrazepam, estazolam, triazolam, lormetazepam, temazepam, midazolam, brotizolam, quazepam, loprazolam, doxefazepam, cinolazepam, derivados de piperidinadiona, glutetimida, metiprilón, pirtildiona, sustancias medicamentosas activas relacionadas con benzodiazepina, zopiclona, zolpidem, zaleplon, ramelteón, otros hipnóticos y sedantes, metaqualona, clometiazol, bromisoval, carbromal, escopolamina, propiomazina, triclofos, etclorvinol, valeriana, hexapropimato, bromuros, apronal, valnoctamida, metilpentinol, niaprazina, melatonina, dexmedetomidina, dipiperonilaminoetanol.

- 50 Sustancias medicamentosas activas antidepresivas; inhibidores no selectivos de la recaptación de monoamino, desipramina, imipramina, óxido de imipramina, clomipramina, opipramol, trimipramina, lofepramina, dibenzepina, amitriptilina, nortriptilina, protriptilina, doxepina, iprindol, melitraceno, butriptilina, dosulepina, amoxapina, dimetacrina, amineptina, maprotilina, quinupramina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, zimeldina, fluoxetina, citalopram, paroxetina, sertralina, alaproclato, fluvoxamina, etoperidona, escitalopram, inhibidores de monoamino oxidasa, no selectivos, isocarboxazid, nialamida, fenelzina, tranilcipromina, iproniazida, iproclozida, inhibidores de monoamino oxidasa A, moclobemida, toloxatona, otros antidepresivos, oxiptriptán, triptófano, mianserina, nomifensina, trazodonA, nefazodona, minaprina, bifemelano, viloxazina, oxaflozano, mirtazapina, medifoxamina, tianeptina, pivagabina, venlafaxina, milnaciprán, reboxetina, gepirona, duloxetina, agomelatina, desvenlafaxina, simpaticomiméticos de acción central, anfetamina, dexabfetamina, metanfetamina, metilfenidato, pemolina, fencamfamina, modafinilo, fenozolona, atomoxetina, fenetilina, derivados de xantina, cafeína, propentofilina, otros psicoestimulantes y nootrópicos, meclofenoxato, piritinol, piracetam, deanol, fipexidA,



5 morferidina, morfina, metilbromuro de morfina, metilsulfonato de morfina, morfina-N-óxido, mirofina, N,N-dimetilamfetamina, nabilona, nalorfina, nandrolona, N-etil-1-fenil-ciclohexilamina, bencilato de N-etil-3-piperidilo, N-etilamfetamina, N-hidroxi-3,4-metilenodioxianfetamina, nicocodeína, nicocodina, nicodicodina, nicomorfina, nimetazepam, nitrazepam, bencilato de N-metil-3-piperidilo, noracimetadol, norcodeína, nordiazepam, noretandrolona, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpibanona, norpibanona, opio, oxandrolona, oxazepam, oxazolam, oxicodona, oximesterona, oximetolona, oximorfona, para-fluorofentanilo, parahexilo, paraldehído, pemolina, pentazocina, pentobarbital, petricloral, peyote, fenadoxona, fenampromida, fenazocina, fenciclidina, fendimetrazina, fenmetrazina, fenobarbital, fenomorfan, fenoperidina, fentermina, fenilacetona, folcodina, piminodina, pinazepam, pipradrol, piritramide, PMMA (parametiximetil anfetamina), prazepam, proheptazina, properidina, propiram, psilocibina, psilocina, pirovalerona, quazepam, racemetorfano, racemoramida, racemorfano, remifentanil, 10 salvia divinorum, salvinorina A, secobarbital, secobarbital, sibutramina, SPA, estanolona, estanozolol, sufentanilo, sulfondietilmetano, sulfonetilmetano, sulfonmetano, talbutal, temazepam, tenanfetamina, testolactona, testosterona, tetrahidrocanabinoides, tetrazepam, TFMPP (es decir, 1-(3-trifluormetilfenil)piperazina), tebacón, tebaína, tiamilal, tiofentanilo, tiopental, Tiletamina y zolazepam en combinación, tilidina, trenbolona, triazolam, trimeperidina, 15 vinbarbital, zaleplon, zipeprol, zolpidem y zopiclon.

Otros ejemplos de sustancias medicamentosas activas útiles para la composición de matriz incluyen alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, ciclazocina, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, 20 etilmorfina, etonitaceno, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, dextropropoxifeno, ketobemidona, levalorfan, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopón, morfina, mirofina-6-glucorónido, morfina, mirofina-3-glucorónido, mirofina, nalbufina, narcina, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpibanona, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfan, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, 25 proheptazina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanilo, tilidina, tramadol, tebaína, levo-alfacetilmetadol (LAAM), remifentanil, carfentanilo, omefentanilo, MPPP, prodina, PEPAP, levometorfano, etorfina, lefetamina, loperamida, difenoxilato y petidina.

Otros ejemplos adecuados incluyen también esteroides anabólicos, cannabis, cocaína y diazepam.

30 La sustancia medicamentosa activa se puede seleccionar de las clases terapéuticas incluidas sustancias medicamentosas activas antiinflamatorias y antireumáticas no esteroides.

La sustancia medicamentosa activa puede seleccionarse de las clases terapéuticas incluidas analgésicos, opiáceos, antipiréticos, anestésicos, agentes antiataquecosos, antiepilépticos, agentes antiparkinson, agentes dopaminérgicos, antipsicóticos, ansiolíticos, sedantes, antidepresivos, agentes psicoestimulantes, dopamina, noradrenalina, nicotínica, alfa-andrenérgica, serotonina, antagonista de H<sub>3</sub> utilizado para ADHD y agentes nootrópicos utilizados en 35 trastornos de adicción.

La sustancia medicamentosa activa se puede seleccionar de las clases terapéuticas que incluyen anestésicos, analgésicos de acción central, sedantes-hipnóticos, ansiolíticos; supresores del apetito, descongestivos, antitusivos, antihistamínicos, antieméticos, antidiarréicos y sustancias medicamentosas activas utilizadas para tratar la narcolepsia y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

40 La sustancia medicamentosa activa puede estar asociada con síndromes de abuso y la sustancia medicamentosa activa, por consiguiente, puede seleccionarse, por ejemplo, de opiáceos, depresores del SNC, estimulantes del SNC, cannabinoides, compuestos similares a la nicotina, antagonistas de glutamato y antagonistas N-metil-D-aspartato (NMDA).

45 La sustancia medicamentosa activa puede seleccionarse buprenorfina, codeína, dextromoramida, dihidrocodeína, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, morfina, pentazocina, oxicodeína, oxicodona, oximorfona y tramadol.

La sustancia medicamentosa activa se puede seleccionar de anfetamina, dexanfetamina, lisdexanfetamina, metanfetamina, metilfenidato y dexmetilfenidato.

50 La sustancia medicamentosa activa puede tener potencial de abuso o riesgo de seguridad. En principio, el uso de una composición farmacéutica para evitar la liberación abrupta de la dosis por alcohol puede tener relevancia para cualquier sustancia medicamentosa activa. Sin embargo, el principal interés es en relación con la sustancia medicamentosa activa con potencial de abuso o riesgo de seguridad.

Las sustancias medicamentosas activas mencionadas anteriormente pueden estar también en forma de sales farmacéuticamente aceptables, moléculas no cargadas o cargadas, complejos moleculares, solvatos o anhidratos de las mismas, y, si es relevante, isómeros, enantiómeros, mezclas racémicas y/o mezclas de las mismas.

55 Además, la sustancia medicamentosa activa puede estar en sus formas cristalina, polimorfa, semicristalina, amorfa o poliamorfa.

La sustancia medicamentosa activa se puede modificar para cambiar las propiedades físico-químicas de la sustancia medicamentosa, que se puede hacer aumentando o disminuyendo la lipofilicidad para modificar las características de liberación de la sustancia medicamentosa activa.

5 El término «sales farmacéuticamente aceptables» de una sustancia medicamentosa activa incluye sales de metales alcalinos tales como, por ejemplo, sales de sodio o potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como, por ejemplo, sales de calcio y magnesio y sales con ácido orgánico o inorgánico tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metansulfónico y ácido toluenosulfónico, etc.

10 El término «solvatos» incluye hidratos o solvatos donde participan disolventes distintos de agua tales como, por ejemplo, disolventes orgánicos como cloroformo y similares.

15 La concentración de la sustancia medicamentosa activa en una composición de matriz depende de la sustancia medicamentosa activa específica, la enfermedad que se tratará, la condición del paciente, la edad y sexo del paciente, etc. Las sustancias medicamentosas activas mencionadas anteriormente son sustancias medicamentosas activas conocidas y un experto en la técnica será capaz de encontrar información sobre la dosificación de cada sustancia medicamentosa activa y, por consiguiente, sabrá cómo determinar la cantidad de cada sustancia medicamentosa activa en una composición de matriz.

La sustancia medicamentosa activa puede ser una nueva entidad química sobre la cual existe información limitada. En dichos casos, el régimen de dosificación se debe evaluar en función de los datos preclínicos y clínicos disponibles.

20 La sustancia medicamentosa activa puede incluirse en la composición de matriz a una cantidad de concentración de 0,01 - 99 % p/p tal como, por ejemplo, de 0,01 a 90 % p/p, de 0,01 a 80 % p/p, de 0,01 a 70 % p/p, de 0,01 a 50 % p/p o de 0,01 a 40 % p/p. En realizaciones específicas, la sustancia medicamentosa se incluye en la composición de matriz a una concentración de 10 a 55% p/p.

25 La sustancia medicamentosa activa puede ser un polvo farmacéuticamente activo. El polvo típicamente tiene un tamaño de partícula de 0,1  $\mu\text{m}$  a 500  $\mu\text{m}$ , típicamente de 0,5  $\mu\text{m}$  a 300  $\mu\text{m}$ , más típicamente de 1  $\mu\text{m}$  a 200  $\mu\text{m}$ , especialmente de 5  $\mu\text{m}$  a 100  $\mu\text{m}$ .

La sustancia medicamentosa activa es cristalina. El material cristalino puede exhibir un tamaño de partícula de 0,1  $\mu\text{m}$  a 1000  $\mu\text{m}$  tal como, por ejemplo, 0,1  $\mu\text{m}$  a 750  $\mu\text{m}$ , 0,1  $\mu\text{m}$  a 500  $\mu\text{m}$ , típicamente de 0,5  $\mu\text{m}$  a 500  $\mu\text{m}$ , más típicamente de 1  $\mu\text{m}$  a 500  $\mu\text{m}$ , especialmente de 5  $\mu\text{m}$  a 500  $\mu\text{m}$ .

30 La composición de matriz puede comprender sustancia medicamentosa activa que está presente al menos parcialmente en forma amorfa con una media de tamaño de partícula de al menos 0,01  $\mu\text{m}$ , tal como, por ejemplo, de 0,01  $\mu\text{m}$  a 500  $\mu\text{m}$ , de 0,05  $\mu\text{m}$  a 500  $\mu\text{m}$ , de 0,1  $\mu\text{m}$  a 500  $\mu\text{m}$ , de 0,5  $\mu\text{m}$  a 500  $\mu\text{m}$ , 1  $\mu\text{m}$  a 500  $\mu\text{m}$ , típicamente de 0,5  $\mu\text{m}$  a 300  $\mu\text{m}$ , más típicamente de 1  $\mu\text{m}$  a 200  $\mu\text{m}$ , especialmente de 1  $\mu\text{m}$  a 100  $\mu\text{m}$ .

35 Una composición farmacéutica con una composición de matriz que contiene una sustancia medicamentosa activa es típicamente para administración oral. Debido a la posibilidad de controlar la tasa de liberación de la sustancia medicamentosa activa, la composición farmacéutica puede adaptarse para administración oral 1-6 veces al día, tal como 1-4 veces al día, incluida 1-3 veces, 1-2 veces o 1 vez al día. La tecnología también puede proporcionar composiciones farmacéuticas para administración solo una o dos veces al día.

Excipientes farmacéuticamente aceptables

40 La composición farmacéutica también puede contener otros excipientes, por ejemplo, a efectos de mejorar las propiedades técnicas de la composición farmacéutica a efectos de que sea más fácil producirla o a efectos de mejorar las propiedades de la composición farmacéutica tales como la tasa de liberación de la sustancia medicamentosa activa, estabilidad de la sustancia medicamentosa activa o de la propia composición farmacéutica.

45 Un excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado para uso en una composición farmacéutica de la invención puede seleccionarse de rellenos, diluyentes, desintegrantes, deslizantes, agentes de ajuste del pH, agentes de ajuste de la viscosidad, agentes para aumentar o disminuir la solubilidad, agentes osmóticamente activos y disolventes o una combinación de los mismos.

50 Los excipientes adecuados incluyen excipientes para comprimidos y cápsulas convencionales. Dichos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes tales como fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, lactosa o sacarosa u otros disacáridos, celulosa, derivados de celulosa, caolín, manitol, almidón seco, glucosa u otros monosacáridos, dextrina u otros polisacáridos, sorbitol, inositol o mezclas de los mismos; aglomerantes tales como ácido algínico, alginato de calcio, alginato de sodio, almidón, gelatina, sacáridos (incluidos glucosa, sacarosa, dextrosa y lactosa), molasas, goma panwar, goma ghatti, mucílago de vainas de isapol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, veegum, arabolactano de alerce, polietilenglicoles, etilcelulosa, agua, alcoholes, ceras, polivinilpirrolidona tal como, por ejemplo, PVP K90 o mezclas de los mismos; lubricantes tales como talco, dióxido de silicio, estearato de magnesio, estearato de calcio,

55



ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados, benzoato de sodio, cloruro de sodio, leucina, carbocerca 4000, laurilsulfato de magnesio, laurilsulfato de sodio, alcohol de estearilo, polisorbato 20, polisorbato 60, polisorbato 80, estearato de macrogol, lauriléter de macrogol, macrogolglicéridos de estearoilo, estearato de sorbitán, laurato de sorbitán, glycerolhidroxiestearato de macrogol, dióxido de silicio coloidal y mezclas de los mismos, desintegrantes  
 5 tales como almidones, arcillas, derivados de celulosa que incluyen celulosa microcristalina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, celulosa, croscarmelosa sódica, gomas, alginas, diversas combinaciones de hidrogenocarbonatos con ácidos débiles (por ejemplo, hidrogenocarbonato de sodio/ácido tartárico o ácido cítrico) crospovidona, glicolato de almidón sódico, agar, ácido algínico, alginato de calcio, alginato de sodio, quitosano, dióxido de silicio coloidal, docusato sódico, goma guar, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución,  
 10 almidón de hidroxipropilo, silacto de magnesio y aluminio, polacrilina potásica, povidona, glicolato de almidón sódico, almidón pregelatinizado, resinas de intercambio catiónico, pulpa cítrica, veegum, glicolato, esponja natural, bentonita, sucralfato, hidroxil-apatita cálcica y mezclas de los mismos, agentes efervescentes (liberación de carbonato) tales como ácido cítrico, anhidro, ácido cítrico, monohidrato, dextratos, ácido fumárico, bicarbonato de potasio, bicarbonato de sodio, citrato de sodio, deshidrato, ácido tartárico o mezclas de los mismos.

15 La composición de matriz puede comprender uno o más agentes gelificantes. El término «agente gelificante» tal como se usa en la presente hace referencia a cualquier sustancia que es capaz de proporcionar la textura de un gel, cuando se agrega a una disolución líquida. Los agentes gelificantes adecuadas pueden seleccionarse de polímeros naturales solubles en agua modificados o no modificados tales como glucomanano, galactano, glucano, ácido poligalacturónico, polixilano, poligalactomananos, polixiloglicano, arabinogalactano, almidón, celulosa, quitosano,  
 20 alginato, fibrina, colágeno, gelatina, amilopectina, pectina incluidas pectinas metiladas o metoxiladas inferiores, dextrano; polímeros sintéticos tales como PVA y PVB; e hidrogeles hechos con polímeros o polímeros combinados mencionados anteriormente o de polímeros originados de: HEMA, HEEMA, MEMA, MEEMA, EDGMA, NVP, VAc, AA, acrilamida, MAA, HPMA, PEGA, PEGMA, PEGDMA, PEGDA y/o PEGDMA, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, etilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa u otros derivados de celulosa, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, carragenanos, goma guar, goma gelan, goma de xantano, tragacanto y goma arábiga.

Además, la composición farmacéutica puede comprender uno o más agentes seleccionados de agentes edulcorantes, agentes saborizantes y agentes colorantes, a efectos de proporcionar una preparación elegante y sabrosa. Los ejemplos de dichos agentes incluyen, por ejemplo, maltol, ácido cítrico, tintes FD&C solubles en agua y  
 30 mezclas de los mismos con las lacas y azúcares de compresión directa correspondientes tales como Di-Pac de Amstar. Además, se pueden agregar inhibidores de migración de tinte coloreado tales como tragacanto, acacia o talco attapulguita. Los ejemplos específicos incluyen carbonato de calcio, 1,3,5-trihidroxibenceno, óxido de cromo-cobalto-aluminio, ferrocianuro férrico, óxido férrico, citrato de hierro y amonio, óxido de hierro (III) hidratado, óxidos de hierro, rojo carmín, carbonato de magnesio y dióxido de titanio.

35 Se puede incorporar plastificante/s en la composición de matriz y/o en la cubierta. Los plastificantes adecuados pueden seleccionarse de monoglicéridos mono y diacetilados, monoglicéridos diacetilados, glicérido de semilla de algodón hidrogenado acetilado, cocoato de glicerilo, polietilenglicoles u óxidos de polietileno (tal como, por ejemplo, con un peso molecular de 1.000-500.000 daltons), dipropilenglicol salicilato glicerina, ácidos grasos y ésteres, ésteres de ftalato, ésteres de fosfato, amidas, ftalato de diocilo, glicolato de ftalilo, aceites de minerales, aceites  
 40 vegetales hidrogenados, aceites vegetales, glicéridos de aceite de soja hidrogenado acetilado, sebacato de dibutilo, aceite de ricino, acetiltributilcitrato, acetiltriethylcitrato, abietato de metilo, nitrobenzono, disulfuro de carbono, salicilato de  $\beta$ -naftilo, sorbitol, sorbitolglicerilcitrato, alcoholes grasos, alcohol de cetostearilo, alcohol de cetilo, alcohol de estearilo, alcohol de oleilo, alcohol de miristilo, octaacetato de sacarosa, succinato de alfa-tocoferil polietilenglicol (TPGS, por sus siglas en inglés), derivado de tocoferilo, monoglicéridos diacetilados, monoestearato de dietilenglicol, monoestearato de etilenglicol, monooleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, monoestearato de polietilenglicol,  
 45 ésteres de macrogol, estearato de macrogol 400, estearato de macrogol 2000, estearato de polioxietileno 50, ésteres de macrogol, cetomacrogol 1000, lauromacrogoles, nonoxinoles, octocinoles, tiloxapol, poloxémeros, alcoholes polivinílicos, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 65, polisorbato 80, polisorbato 85, monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán,  
 50 sesquioleato de sorbitán, trioleato de sorbitán, triestearato de sorbitán y ésteres de sacarosa, oleato de amilo, oleato de butilo, estearato de butilo, monolaurato de dietilenglicol, tributirato de glicerol, Cumar W-1, Cumar MH-1, Cumar V-1, Flexol B-400, éster de polietileno monomérico, Piccolastic A-5, Piccalastic A-25, Beckolin, Clorafin 40, acetiltributilcitrato, acetiltriethylcitrato, benzoato de bencilo, estearato de butoxietilo, butil y glicol ésteres de ácidos grasos, carbonato de butildiglicol, ricinoleato de butilo, butilftalilbutilglicolato, alcanfor, sebacato de dibutilo, tartrato de dibutilo, óxido de difenilo, glicerina, HB-40, éster metílico hidrogenado de colofonia, oleato de metoxietilo,  
 55 monoamilftalato, Nevillac 10, Paracril 26, alcohol de hidroabietilo técnico, dipelargonato de trietilenglicol, alcoholes alifáticos sólidos, nitrobenzono, disulfuro de carbono, salicilato de  $\beta$ -naftilo, glicolato de ftalilo, ftalato de dioctilo y mezclas de los mismos.

Los estabilizantes químicos que se pueden incluir en la composición de matriz incluyen TPG, por ejemplo en forma  
 60 de TPGS, BHA, BHT, hidroquinona de t-butilo, ascorbato de calcio, ácido gálico, hidroquinona, maltol, galato de octilo, bisulfito sódico, metabisulfito sódico, tocoferol y derivados de los mismos, ácido cítrico, ácido tartárico y ácido ascórbico. Otros estabilizantes incluyen fósforo trivalente tal como, por ejemplo, fosfito, antioxidantes fenólicos, hidroxilaminas, lactonas tales como benzofuranonas sustituidas. Fenoles impedidos, tiosinergistas y/o aminas

impedidas, ácidos (ácido ascórbico, ácido eritórbito, ácido etidrónico, ácido hipofósforo, ácido nordihidroguaiarético, ácido propiónico, etc.), fenoles, falato de dodecilo, galato de octilo, 1,3,5-trihidroxibenceno, sales orgánicas e inorgánicas (ascorbato de calcio, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio, bisulfito de potasio, metabisulfito de potasio), ésteres (ascorbato de calcio, tioldipropionato de dilaurilo, tioldipropionato de dimiristilo, tioldipropionato de diestearilo), piranón (maltol) y vitamina E (tocoferol, D- $\alpha$ -tocoferol, DL- $\alpha$ -tocoferol, acetato de tocoferilo, acetato de d- $\alpha$ -tocoferilo, acetato dl- $\alpha$ -tocoferilo). Sin embargo, se pueden utilizar otros agentes antioxidantes conocidos en la técnica según la presente invención. Otro estabilizante adecuado puede seleccionarse de tal como por ejemplo, tricitrato de sorbitol glicerilo, octaacetato de sacarosa.

Se puede incorporar un modificador de liberación en la composición de matriz. Se puede seleccionar un modificador de liberación adecuado tal como por ejemplo, ácidos u ésteres grasos, alcoholes grasos, alcohol cetílico, alcohol estearílico, aceites minerales, aceites vegetales hidrogenados, aceites vegetales, glicéridos de aceite de soja hidrogenado acetilados, aceite de ricino, ésteres de fosfato, amidas, ésteres de ftalato, cocoato de glicerilo, alcohol de oleilo, alcohol de miristilo, octaacetato de sacarosa, monoglicéridos diacetilados, monoestearato de dietilenglicol, monoestearato de etilenglicol, monooleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, monoestearato de propilenglicol, ésteres de macrogol, estearato de macrogol 400, estearato de macrogol 2000, estearato de polioxietileno 50, éteres de macrogol, cetomacrogol 1000, lauromacrogoles, poloxámeros, alcoholes polivinílicos, monolaureato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, sesquioleato de sorbitán, trioleato de sorbitán, triestearato de sorbitán, etilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa, nitrato de celulosa, derivado de celulosa seleccionado de metilcelulosa, carboximetilcelulosa y sales de los mismos, acetofalato de celulosa, celulosa microcristalina, etilhidroxietilcelulosa, etilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroximetilcelulosa e hidroximetilpropilcelulosa, acetato de celulosa, ácido poliláctico o ácido poliglicólico y copolímeros de los mismos, metacrilatos, un copolímero de metacrilato-galactomanano, alcoholes polivinílicos, gelatina glicerina y manteca de cacao.

Otros modificadores de liberación pueden seleccionarse de ácidos inorgánicos, bases inorgánicas, sales inorgánicas, ácidos o bases orgánicas y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, sacáridos, oligosacáridos, polisacáridos, derivados de polietilenglicol y celulosa y derivados de celulosa.

Alternativamente o adicionalmente, una excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado es un ácido mono, di, oligo, policarboxílico o aminoácidos tales como, por ejemplo, ácido acético, ácido succínico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido acrílico, ácido benzoico, ácido málico, ácido maleico, ácido sórbico, ácido aspártico o ácido glutámico.

Los ejemplos de ácidos orgánicos adecuados incluyen ácido acético/ ácido etanoico, ácido adípico, ácido angélico, ácido ascórbico/vitamina C, ácido carbámico, ácido cinámico, ácido citramálico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido gálico, ácido gentísico, ácido glutacónico, ácido glutárico, ácido glicérico, ácido glicólico, ácido glioxílico, ácido láctico, ácido levulínico, ácido malónica, ácido mandélico, ácido oxálico, ácido oxámico, ácido pimélico o ácido pirívico. Los ejemplos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen pirofosfórico, glicerofosfórico, fosfórico tal como orto y meta fosfórico, ácido bórico, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico.

Los ejemplos de compuestos inorgánicos adecuados incluyen aluminio.

Los ejemplos de bases orgánicas son p-nitrofenol, succinimida, bencenosulfonamida, 2-hidroxi-2ciclohexenona, imidazol, pirrol, dietanolamina, etileneamina, tris (hidroximetil) aminometano, hidroxilamina, citrato de sodio, anilina o hidrazina.

Los ejemplos de bases inorgánicas incluyen óxido de aluminio tal como, por ejemplo, trihidrato de óxido de aluminio, alúmina, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de calcio, carbonato de amonio o hidróxido de amonio.

Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de un ácido orgánico son, por ejemplo, un sal de metal alcalino o una sal de metal alcalinotérreo tal como, por ejemplo, fosfato de sodio, dihidrógenofosfato de sodio, hidrógenofosfato de disodio, fosfato de potasio, dihidrógenofosfato de potasio, hidrógenofosfato de potasio, fosfato de calcio, fosfato de dicalcio, sulfato de sodio, sulfato de potasio, sulfato de calcio, carbonato de sodio, hidrógenocarbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrógenocarbonato de potasio, carbonato de calcio, carbonato de sodio, acetato de sodio, acetato de potasio, acetato de calcio, succinato de sodio, succinato de potasio, succinato de calcio, citrato de sodio, citrato de potasio, citrato de calcio, tartrato de sodio, tartrato de potasio o tartrato de calcio.

Una sal inorgánica adecuada para uso en una composición de matriz puede ser cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio o cloruro de magnesio.

Sacáridos tales como glucosa, ribosa, arabinosa, xilosa, lixosa, xilol, alosa, altrosa, inosito, glucosa, sorbitol, manosa, gulosa, glicerol, idosa, galactosa, talosa, manitol, eritritol, ribitol, xilitol, maltitol, isomalt, lactitol, sacarosa, fructosa, lactosa, dextrina, dextrano, amilosa, xilano.

Derivados de polietilenglicol tales como, por ejemplo, di(2-etil hexoato) de polietilenglicol, óxidos de polietilenglicol (200 - 600 daltons) o polietileno, por ejemplo, con un peso molecular de 900-300.000 daltons.

La celulosa y derivados de celulosa se pueden seleccionar de metilcelulosa, carboximetilcelulosa y sales de las mismas, celulosa microcristalina, etilhidroxietilcelulosa, etilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa, nitrato de celulosa, acetofalato de celulosa, etilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroximetilcelulosa y hidroximetilpropilcelulosa.

#### 5 Preparación de una composición farmacéutica

Los elementos de refuerzo mencionados anteriormente pueden moldearse o extrudirse junto con la pared de cubierta externa, en un proceso. El molde de inyección o matriz de extrusión se construye con la forma adecuada para garantizar las dimensiones deseadas de la pared de cubierta externa y los elementos de refuerzo. Si el elemento de refuerzo no es del mismo material que la pared de cubierta externa, se necesita un componente extra; moldeado por extrusión/inyección de 3 componentes (1ro pared de cubierta externa, 2do elemento(s) de refuerzo, 3ro composición de matriz/o al contrario).

Las paredes de refuerzo perpendiculares con respecto al primer eje se pueden moldear por inyección. El molde de inyección se construye con la forma adecuada para garantizar las dimensiones de la pared de cubierta externa y la pared de refuerzo. Si la pared de refuerzo no es del mismo material que la pared de cubierta externa, se necesita un componente extra; por ejemplo, moldeado por inyección de 3 componentes tal como se describió anteriormente.

La composición de matriz también se puede extrudir o moldear y posteriormente ponerse en una trama para envolver una malla de hilado de fibras alrededor del núcleo de la matriz. El hilado de fibras se calienta en la composición de matriz por medio de una pistola de calentamiento o se moldea directamente en la matriz y finalmente se envuelve para el enfriamiento. Luego de que el hilado de fibras se ha envuelto alrededor de la composición de matriz, dependiendo de la forma, la composición de cubierta puede coextrudirse o moldearse sobre la composición de matriz.

La composición farmacéutica así como la composición de matriz y composición de cubierta de la invención también se pueden producir mediante diversos métodos distintos que se conocen per se en la industria farmacéutica o que, por ejemplo, se utilizan en la producción de materiales basados en polímeros, dependiendo de la modalidad deseada y los materiales empleados en la composición farmacéutica en cuestión. Otra ventaja de la composición farmacéutica según la invención es que puede producirse mediante métodos que son relativamente simples y poco costosos.

Los métodos de preparación adecuadas para las composiciones farmacéuticas según la invención incluyen extrusión, moldeado por inyección, compresión, relleno de cápsulas, termoformación, procesamiento por fundición, recubrimiento con pulverización, microencapsulación y otros métodos para preparar composiciones farmacéuticas de liberación controlada. También se puede emplear una combinación de uno o más de los mencionados anteriormente.

La composición farmacéutica de liberación controlada puede prepararse mediante diversos métodos diferentes. Existen muchos sistemas de liberación controlada disponibles en el mercado y un objetivo de la industrial actual es reducir el riesgo de liberación abrupta de la dosis, abuso de fármacos o liberación abrupta de la dosis inducida por alcohol en cada uno de los sistemas.

Las composiciones farmacéuticas para liberación controlada según la invención pueden elaborarse de diversas formas dando lugar a diferentes mecanismos de liberación. En particular, la composición farmacéutica puede prepararse mediante moldeado por inyección de 1, 2 o múltiples componentes, mediante compresión de comprimidos convencional, mediante microencapsulación, mediante extrusión de 1, 2 o múltiples componentes, mediante relleno de cápsulas, mediante termoformación o mediante procesamiento por fundición. En los casos en que se necesita una preparación a efectos de producir las propiedades de liberación controlada antes/después de las etapas de preparación mencionadas anteriormente, la preparación también puede comprender etapas separadas tales como, por ejemplo, granulación húmeda, granulación seca, granulación por fusión, peletización, recubrimiento por pulverización, recubrimiento electrostático u otros métodos para preparar composiciones farmacéuticas de liberación controlada.

En un ejemplo específico, la composición farmacéutica se prepara mediante moldeado por inyección de dos componentes de una composición de matriz y una cubierta que rodea la matriz y expone al menos una superficie de la matriz, preferiblemente los dos extremos de la composición de matriz para liberación regida por erosión.

También se puede producir una composición farmacéutica mediante, por ejemplo, moldeado por inyección, coextrusión de la cubierta con la composición de matriz y la sustancia medicamentosa activa, extrusión y recubrimiento por inmersión, moldeado por inyección y recubrimiento por inmersión, o mediante moldeado por extrusión o inyección y recubrimiento con disolvente mediante pulverización o inmersión. Moldeado por inyección de múltiples componentes o una combinación de estos métodos.

55

## Composiciones farmacéuticas

La composición farmacéutica según la presente invención puede comprender una sustancia medicamentosa activa seleccionada, por ejemplo, de morfina, oxicodona, hidrocodona, hidromorfona, norhidrocodona, oximorfona, noroxicodona, morfina-6-glucurónido y sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, tal como sulfato de morfina, pentahidrato sulfato de morfina, clorhidrato de oxicodona, clorhidrato de hidromorfona y bitartrato de hidrocodona, al menos un políglicol seleccionado, por ejemplo, de polietilenglicol y óxido de polietileno y cualquier mezcla de los mismos, opcionalmente al menos un copolímero de bloque, por ejemplo, poloxámero, opcionalmente al menos excipiente farmacéutico seleccionado, por ejemplo, de manitol, hidroxitolueno butilado y succinato de polietilenglicol de vitamina E, Eudragit L, Eudragit RL, Eudragit RS, Eudragit E, Eudragit S y al menos un agente gelificante seleccionado, por ejemplo, de carragenano e hidroxipropilmetilcelulosa y un material de cubierta seleccionado, por ejemplo, de etilcelulosa, alcohol de cetosteárido y dióxido de titanio o ácido poliláctico y óxido de polietileno.

La composición farmacéutica según la presente invención puede comprender una sustancia medicamentosa activa seleccionada, por ejemplo, de morfina, oxicodona, hidrocodona, hidromorfona, norhidrocodona, oximorfona, noroxicodona, morfina-6-glucurónido y sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, tal como sulfato de morfina, pentahidrato sulfato de morfina, clorhidrato de oxicodona, clorhidrato de hidromorfona y bitartrato de hidrocodona, al menos un antagonista opiáceo, por ejemplo, naltrexona, opcionalmente al menos un políglicol seleccionado, por ejemplo, de polietilenglicol y óxido de polietileno y cualquier mezcla de los mismos, opcionalmente al menos un copolímero de bloque, por ejemplo, poloxámero, opcionalmente al menos excipiente farmacéutico seleccionado, por ejemplo, de manitol, hidroxitolueno butilado y succinato de polietilenglicol de vitamina E, Eudragit L, Eudragit RL, Eudragit RS, Eudragit E, Eudragit S y al menos un agente gelificante seleccionado, por ejemplo, de carragenano e hidroxipropilmetilcelulosa y un material de cubierta seleccionado, por ejemplo, de etilcelulosa, alcohol de cetosteárido y dióxido de titanio o ácido poliláctico y óxido de polietileno.

Además se divulga una composición farmacéutica que comprende una cubierta y una composición de matriz, la composición farmacéutica es resistente a abuso según al menos uno de una prueba de mascado, una prueba de calentamiento, una prueba de congelamiento, una prueba de reducción de tamaño de partícula, una prueba de inhalación, una prueba de extracción y una prueba de inyección. Más adelante se describen una prueba de mascado, una prueba de calentamiento, una prueba de congelamiento, una prueba de reducción de tamaño de partícula, una prueba de inhalación, una prueba de extracción y una prueba de inyección.

## Otros aspectos

30 Liberación abrupta de la dosis

La presente invención es adecuada en particular para proporcionar composiciones farmacéuticas de liberación controlada que contienen una composición de matriz que comprende a) polímero o una mezcla de polímeros, b) una sustancia medicamentosa activa y opcionalmente c) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; la composición de matriz se proporciona con una cubierta (recubrimiento). Las composiciones de matriz y composiciones de matriz recubiertas (cubierta) carecen de liberación abrupta de la dosis inducida por alcohol y tienen excelentes propiedades en relación con la prevención del abuso de fármacos. La composición de matriz según la invención tiene una solubilidad y/o tasa de liberación menor (o igual) en medios que contienen alcohol (por ejemplo, etanol) que en medios acuosos (por ejemplo, agua, medio tampón de fosfato pH 6,8 o disolución de clorhidrato pH 1,2). La sustancia medicamentosa activa en la composición de matriz mencionada anteriormente que comprende opcionalmente polímeros y excipientes elegidos en una relación adecuada alcanza una tasa de disolución sin cambios o menor cuando se somete a prueba en medios que contienen alcohol en comparación con medios acuosos.

De forma más específica, la invención puede proporcionar una composición de matriz de i) un polímero y ii) una sustancia medicamentosa activa, cuya composición farmacéutica mitiga o carece de liberación abrupta de la dosis inducida por alcohol. Típicamente, la solubilidad o tasa de liberación de la composición de matriz es menor o sustancialmente igual en alcohol que en agua. De forma más específica, la solubilidad o liberación es igual o al menos 1,25 veces menor, tal como al menos 1,5 veces menor, al menos 2 veces menor en alcohol que en agua, en particular 5 veces, 10 veces, 25 veces, 50 veces o 100 veces menor.

50 Encapsulación de la sustancia medicamentosa activa para evitar el abuso de una composición farmacéutica según la invención

Otro planteamiento para preparar composiciones farmacéuticas resistentes al abuso es modificar las propiedades físico-químicas de la sustancia medicamentosa activa de tal forma que la biodisponibilidad de la sustancia medicamentosa activa en el tracto GI se determine no solo por el mecanismo de liberación controlada de las composiciones farmacéuticas, sino también por las características de solubilidad y/o absorción. Lo cual significa, de hecho, incluir un segundo mecanismo de liberación controlada conjugado con las composiciones farmacéuticas de tal forma que el patrón de liberación global in vitro se conserve incluso después de la adulteración física.

Se ha desarrollado una composición farmacéutica resistente al abuso con el objetivo de reducir la probabilidad de adulteración de la composición farmacéutica y/o administración inadecuada de la composición farmacéutica

incluidos, por ejemplo, opiáceos. Una composición farmacéutica con liberación controlada se puede proporcionar en forma de microcápsulas, donde la liberación de la sustancia medicamentosa activa se controla mediante la solubilidad de la sustancia medicamentosa activa y/o liberación controlada mediante microestructura de matriz.

- 5 El perfil de liberación de la sustancia medicamentosa activa puede modificarse por medio de encapsulación o microencapsulación de la sustancia medicamentosa activa en un ambiente lipófilo. La sustancia medicamentosa activa encapsulada para dispersarse en una matriz hidrófila que consiste en o comprende sistemas poliméricos tales como, por ejemplo, PEG/PEO y poloxámeros.

- 10 La sustancia medicamentosa activa encapsulada puede recubrirse con una o más capas de recubrimiento que se degradan en el tracto GI. Las características para frenar el abuso de la composición farmacéutica asegurarán que las características de liberación físicas de la sustancia medicamentosa activa no se vean comprometidas y que la liberación de la sustancia medicamentosa activa se retrase, incluso si la matriz se compromete, por ejemplo, mediante trituración, masticación o molienda. Si la composición farmacéutica se toma tal como se recetó, la sustancia medicamentosa activa se liberará tal como se pretende por medio de erosión, acción tensioactiva y degradación en el tracto GI.

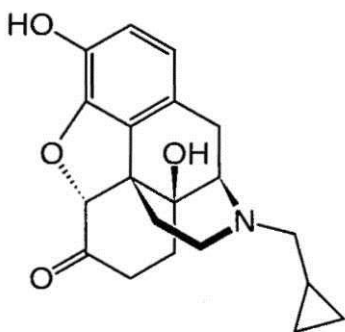
- 15 La encapsulación es una tecnología conocida y se ha aplicado en el mercado para el enmascaramiento del sabor de productos, por ejemplo, en la industria de los alimentos. Existen varias técnicas tales como recubrimiento en lecho fluido, recubrimiento en cuba, encapsulación química y otras técnicas que podrían utilizarse en la encapsulación de una sustancia medicamentosa activa específica.

- 20 En un aspecto de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica, donde una matriz hidrófila que tiene la ventaja de prevenir la liberación abrupta de la dosis inducida por alcohol, se combina con un microambiente hidrófobo alrededor de la sustancia medicamentosa activa que tiene la ventaja de prevenir el abuso de la sustancia medicamentosa activa por medio de la manipulación de la matriz.

Luego de modificar la sustancia medicamentosa activa por medio de encapsulación, la composición de matriz resultante se combina y utiliza en el proceso de fabricación convencional, por ejemplo, moldeado por inyección.

- 25 Naltrexona y/u otros antagonistas opiáceos y/o cualquier tipo de agente aversivo

La naltrexona (véase la fórmula química más adelante), comercializada como clorhidrato de naltrexona es un antagonista del receptor opiáceo (antídoto). La naltrexona se utiliza principalmente en el manejo de la dependencia del alcohol y la dependencia de opiáceos.



- 30 La naltrexona no posee una respuesta biológica en sí mismo tras unirse al receptor, sino que bloquea o disminuye las respuestas mediadas por el agonista. Funciona al unirse al sitio activo o a los sitios alostéricos en los receptores o pueden interactuar en sitios de unión únicos que normalmente no participan en la regulación biológica de la actividad del receptor. De esta forma, la naltrexona ocupará el sitio activo que de otra forma sería un sitio de recepto libre para el opiáceo.

- 35 Los agonistas parciales también pueden aplicarse en dicha invención. Los agonistas parciales (tales como bupiriona, aripiprazol, buprenorfina o norclozapina) se unen y activan un receptor dado, pero tienen solo eficacia parcial en el receptor con respecto al agonista completo. También se pueden considerar ligandos que exhiben efectos agonistas y antagonistas cuando un agonista completo y un agonista parcial están presentes.

- 40 La naltrexona y/u otros antagonistas similares de los receptores de opiáceos se pueden utilizar para evitar el abuso de opiáceos. De forma más específica, cuando la composición farmacéutica es adulteración física, la naltrexona y/o antagonistas similares se liberan junto con el opiáceo dificultando el efecto del opiáceo. La naltrexona y/u otros antagonistas similares no se liberarán siempre y cuando la composición farmacéutica permanezca intacta y se administre como se prevé. Por lo tanto, no interferirá con el efecto opiáceo/de alivio del dolor esperado por los pacientes cuando se utiliza de acuerdo con la recomendación.

5 Como una alternativo o además de uno o más antagonistas, tales como antagonistas opiáceos, se puede agregar un agente aversivo a la composición farmacéutica. Estos agentes se agregan para proporcionar, por ejemplo, un estímulo irritante y/o doloroso y/o sabor desagradable y/o cualquier forma de incomodidad. Tal como para los antagonistas, los agentes aversivos solo deberían liberarse si se hacen intentos de utilizar la composición farmacéutica de una forma diferente a la prevista.

La naltrexona y/u otros antagonistas similares y/o cualquier tipo de agente aversivo en la composición farmacéutica puede:

- Embeberse en una composición de matriz, es decir, como partículas recubiertas u otras formas físicas con un recubrimiento superficial resistente al agua.
- 10 • Embeberse en una composición de cubierta ya interna o externamente y/o
- Proporcionarse alrededor de la cubierta y/o matriz o agregarse de otra forma a la composición farmacéutica para evitar el efecto de la adulteración y abuso.

15 Dicha composición farmacéutica puede tener un núcleo interno que contiene un antagonista/agente/s aversivo/s, donde el antagonista/agente/s aversivo/s puede embeberse entre una primera pared de refuerzo y una segunda pared de refuerzo sin aberturas (impermeable) que aseguran la no liberación del antagonista/agente/s aversivo/s desde una composición farmacéutica intacta. El núcleo interno puede tener cualquier forma.

20 En la Fig. 11, una composición farmacéutica 50 comprende una cubierta 52 que forma varias cavidades para alojar una composición de matriz. Un antagonista/agente/s aversivo/s se embebe entre una primera pared de refuerzo 20 y una segunda pared de refuerzo 22 sin aberturas (impermeable) que aseguran la no liberación desde una composición farmacéutica intacta. La pared de cubierta externa 52, la primera pared de refuerzo 20 y la segunda pared de refuerzo 22 forman una cavidad cerrada que encierra el antagonista/agente aversivo. La primera pared de refuerzo 20 y la segunda pared de refuerzo 22 son perpendiculares con respecto al primer eje X.

25 La Fig. 12 ilustra esquemáticamente una composición farmacéutica 54 que comprende una cubierta 52 con una abertura en el primer extremo y el segundo extremo respectivamente, donde la composición farmacéutica comprende un núcleo interno 56 que encierra un antagonista/agente aversivo. El núcleo interno se posiciona en la cavidad formada por la cubierta 52 y puede tomar cualquier forma, es decir, por ejemplo, redonda, cilíndrica, ovalada y triangular. El núcleo interno puede colocarse de forma aleatoria en la cavidad o fijarse en una posición determinada. El núcleo interno 56 puede tener una cubierta/recubrimiento que evita la liberación del antagonista/agente aversivo. Si la composición farmacéutica 54 se somete a adulteración física, por ejemplo, por trituración, calentamiento, u otro, la cubierta/recubrimiento del núcleo interno 56 se romperá y el antagonista/agente aversivo se liberará y mezclará con la sustancia medicamentosa activa, mitigando y evitando así el abuso.

30 La composición farmacéutica puede comprender una composición de matriz que comprende partículas recubiertas que contienen antagonista/agente/s aversivo/s. Tal como se ilustra en la figura. 13A, la composición farmacéutica 54' comprende varias partículas recubiertas 58 embebidas en la composición de matriz alojada en la cubierta 52, por ejemplo, la cubierta, 2, 102, 202, 302, 402, 502, 602, 702, 802, donde el recubrimiento sobre la partícula recubierta 58 asegura que no se libere antagonista/agente aversivo desde una composición farmacéutica intacta. Las partículas 58 pueden tener cualquier forma, es decir, redonda, cilíndrica, ovalada y/o triangular.

35 En una o más realizaciones, la composición farmacéutica puede comprender una composición de matriz que comprende uno o más tubos opcionalmente con extremos cerrados, encerrando los tubos el antagonista/agente/s aversivo/s. Tal como se ilustra en la figura. 13B, la composición farmacéutica 54' comprende un tubo 60 embebido en la composición de matriz alojada en la cubierta 52, por ejemplo, la cubierta, 2, 102, 202, 302, 402, 502, 602, 702, 802, donde el tubo 60 asegura que no se libere o se libere una cantidad limitada de antagonista/agente aversivo desde una composición farmacéutica intacta.

40 La composición farmacéutica puede comprender antagonista/agente/s aversivo/s en la composición de cubierta o en cámaras en la construcción de cubierta que aseguran que el antagonista/agente aversivo no se libere desde una composición farmacéutica intacta. Las cámaras pueden estar parcial o completamente rodeadas por la composición de matriz.

45 La composición farmacéutica puede tener antagonista/agente/s aversivo/s que rodean a la composición de matriz internamente; donde la cubierta o asegura que el antagonista/agente aversivo no se libere desde una composición farmacéutica intacta. Estas cámaras de antagonista/agente aversivo pueden estar rodeadas parcial o completamente con la composición de matriz y pueden tener cualquier forma como parte del interior de la composición farmacéutica.

50 La composición farmacéutica puede comprender una rejilla que comprende antagonista/agente/s aversivo/s tal como se ilustra en la Fig. 13C. En dicho caso, la sustancia medicamentosa activa puede liberarse a través de la rejilla que tiene una estructura de rejilla hueca que contiene el antagonista/agente/s aversivo/s, que solo puede liberarse tras la

adulteración de la composición farmacéutica. Alternativamente, la rejilla que contiene el antagonista/agente/s aversivo/s puede rodear completa o parcialmente la composición farmacéutica.

El antagonista/agente/s aversivo/s puede recubrirse y/o incrustarse en la composición farmacéutica de tal forma que no se libera cuando la composición farmacéutica se administra como se prevé. La inclusión de antagonista/agente aversivo debe liberarse cuando la composición farmacéutica se adultera y cambia físicamente con respecto a su forma prevista, es decir, deglución en su forma intacta. La cantidad de antagonista/agente/s aversivo/s en la composición farmacéutica es suficientemente alta para evitar que un abusador se «druge» cuando la composición farmacéutica se adultera y se comprometen el mecanismo y tasa de liberación previstos. El antagonista/agente/s aversivo/s de una composición farmacéutica intacta pasará a través del tracto gastrointestinal y se excretará en las heces. Alternativamente, de otra forma se puede dificultar que proporcione su efecto, es decir, mediante interacción enzimática.

En el caso de los opiáceos, un antagonista puede evitar que el abusador logre «drugearse». El antagonista o agente aversivo puede ser cualquier agente que anule el efecto del agente terapéutico o produzca un estímulo o efecto desagradable o de castigo, que desalentará o provocará que se evite la adulteración de composiciones farmacéuticas que lo comprenden. De forma deseable, el antagonista/agente aversivo no daña al abusador mediante su administración o consumo pero tiene propiedades que desalientan su administración o consumo si el mecanismo de liberación controlada tal como está previsto se altera, por ejemplo, mediante masticación y deglución o trituración e inhalación. El antagonista/agente aversivo puede tener, por ejemplo, un sabor o aroma fuerte o repugnante, proporciona una sensación de quemazón u hormigueo, provocar una respuesta lagrimal, náuseas, vómitos o cualquier otras sensación desagradable o repugnante o problema de color. El antagonista/agente de aversión puede seleccionarse de antagonistas de un agente terapéutico, un agente de amargor, un tinte, un agente gelificante y un irritante.

Los ejemplos de de irritantes adecuadas pueden ser de origen natural o sintético e incluyen, por ejemplo, mostaza, isotiocianato de alilo y isotiocianato de p-hidroxibencilo; capsaicinoides tales como, por ejemplo, capsaicina, dihidrocapsaicina, nordihidrocapsaicina, homocapsaicina y homodihidrocapsaicina, menta; aspirina; y ácidos tales como, por ejemplo, ácidos con uno o más restos carboxilo tales como, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valérico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido maleico, ácido fumárico y ácido cítrico. En una o más realizaciones, los irritantes locales para uso como agentes aversivos son capsaicinoides tales como, por ejemplo, capsaicina.

En una o más realizaciones, la composición farmacéutica puede incluir uno o más irritantes de la membrana mucosa para provocar la irritación de las membranas mucosas ubicadas en cualquier parte en o dentro del cuerpo, incluidas las membranas de la boca, ojos, nariz y tracto intestinal. Dichas composiciones farmacéuticas pueden desalentar el abuso a través de las vías oral, intraocular, rectal o vaginal. Los irritantes descritos anteriormente pueden optimizarse además, según sea necesario o deseable, en términos, por ejemplo, de concentración y gravedad de la irritación. En una o más realizaciones, el tensioactivo puede ser un tensioactivo aniónico. En una de dichas realizaciones, el tensioactivo aniónico (por ejemplo, docusato) también puede funcionar como un potencial laxante y/o ablandador de heces en dosis excesivas.

Los ejemplos de otros agentes aversivos incluyen derivados o complejos, sales farmacéuticamente aceptables y combinaciones de amida bencilamina benzoica, alcaloides de benzoato de denatonio, aminoácidos, tricloroanisol, antranilato de metilo, quinina, sacárido de denatonio, cloruro de denatonio, octaacetato de sacarosa, cuasinoides, es decir, cuasina o brucina, flavonoides, es decir, quercetina o naringina, resinferatoxina, piperina, isotiocianato de alilo y/o niacina.

En el caso en que los agentes terapéuticos son un agonista opiáceo, el antagonista puede ser un antagonista opiáceo tal como derivados o complejos, sales farmacéuticamente aceptables y/o combinaciones de naltrexona, metoxi- naltrexona, naloxona, yodometilado de naloxona, derivados de fenilhidrazona, nalmefero, ciclazina, nalorfina, levalorfán y péptidos derivados de lactoferrina o antagonistas del receptor de opiáceos de subtipo selectivo tales como ciprodimina, naltrindol, norbinaltorfamina, D-Pen<sup>2</sup>, D-Pen<sup>5</sup>enquefalina y derivados de los mismos y/o péptidos derivados de lactoferrina y/o un agonista parcial que también propiedades de antagonista opiáceo tal como los ejemplifica buprenorfina. El antagonista opiáceo puede ser naloxona o naltrexona. «Antagonistas opiáceos» significa que incluye uno o más antagonistas opiáceos ya sea solos o en combinación y significa además que incluye antagonistas parciales, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, estereoisómeros de los mismos, éteres de los mismos, éteres de los mismos y combinaciones de los mismos. El antagonista o agente aversivo puede comprender un único tipo de antagonista y/o agente aversivo, o una combinación de tipos diferente de antagonistas y agentes de aversión.

Protocolo sobre métodos de adulteración

Se ha desarrollado una serie de métodos para ilustrar la medida en que la composición farmacéutica es resistente al abuso.

- Un método para evaluar la resistencia al abuso de composiciones farmacéuticas, el método comprende llevar a cabo al menos una prueba que comprende una o más de una prueba de mascado, una prueba de reducción de tamaño de partícula, una prueba de calentamiento, una prueba de congelamiento, una prueba de inhalación, una prueba de extracción y una prueba de inyección, el método comprende además evaluar la resistencia al abuso de la composición farmacéutica.
- 5
- La prueba de mascado puede comprender mascar una composición farmacéutica en un aparato de mascado durante al menos 44 mascados, tal como durante al menos 220 mascados; llevar a cabo una prueba de disolución y/o medir la distribución del tamaño de partícula en la composición farmacéutica mascada; y evaluar la resistencia al abuso de la composición farmacéutica en función del resultado de la prueba de disolución y/o la distribución del tamaño de partícula.
- 10
- La prueba de reducción de tamaño de partícula puede comprender tratar mecánicamente una composición farmacéutica con un equipo de prueba, tal como un mortero y maja, un martillo, un rallador, un triturador de alimentos y/o un molinillo de café; llevar a cabo una prueba de disolución y/o medir la distribución del tamaño de partícula en la composición farmacéutica tratada; y evaluar la resistencia al abuso de la composición farmacéutica en función del resultado de la prueba de disolución y/o la distribución del tamaño de partícula.
- 15
- La prueba de calentamiento puede comprender calentar una composición farmacéutica; llevar a cabo una prueba de disolución y/o medir la distribución del tamaño de partícula en la composición farmacéutica calentada; y evaluar la resistencia al abuso de la composición farmacéutica en función del resultado de la prueba de disolución y/o la distribución del tamaño de partícula.
- 20
- La prueba de congelamiento puede comprender congelar una composición farmacéutica; llevar a cabo una prueba de disolución y/o medir la distribución del tamaño de partícula en la composición farmacéutica congelada; y evaluar la resistencia al abuso de la composición farmacéutica en función del resultado de la prueba de disolución y/o la distribución del tamaño de partícula.
- 25
- El método puede comprender llevar a cabo al menos tres de los métodos de prueba y evaluar la resistencia al abuso de la composición farmacéutica en función de los resultados de las tres pruebas.
- Los métodos se basan únicamente en pruebas in vitro que se muestran en el diagrama de flujo de la Fig. 14, donde se muestran dos trayectorias separadas en el diagrama de flujo. La primera trayectoria 1002 implica un método/prueba bucal/de mascado para evaluar el potencial de abuso cuando se intenta con las composiciones farmacéuticas mediante masticación. La segunda trayectoria 1004 implica un método y prueba de reducción de tamaño de partícula para evaluar el potencial de abuso cuando se intenta con la composición farmacéutica adulterada física y/o químicamente. Tanto las composiciones farmacéuticas intactas (no adulteradas) como las adulteradas, por ejemplo, mediante congelamiento, microondas, quemada y fundición se someten a reducción de tamaño de partícula. Siempre que la composiciones farmacéuticas no cambien el perfil de liberación de la sustancia medicamentosa activa luego de esta prueba, el programa de prueba se termina. Las pruebas con composiciones farmacéuticas adulteradas o composiciones farmacéuticas no adulteradas también pueden resultar en fallo del equipo. En este caso, el programa de prueba se termina también.
- 30
- 35
- Si una composición farmacéutica dada se tritura o rompe en pequeños pedazos o pequeñas partículas queda disponible un área superficial expuesta aumentada que aumenta la tasa de liberación de la sustancia medicamentosa activa y, en consecuencia, esto puede conducir a una potencial capacidad de abuso. Si se observa un cambio suficiente en el perfil de liberación de la sustancia medicamentosa activa, se puede considerar que la composición farmacéutica ha fallado. En este etapa se examina si los pedazos de composición farmacéutica permiten o no el abuso por medio de inhalación o extracción química. Si se extrae en un medio, se investiga cuán fácil sería inyectar la disolución.
- 40
- Adulteración por congelamiento
- 45
- El objetivo de la prueba de congelamiento es evaluar si el congelamiento es una técnica adecuada para frustrar el mecanismo de liberación controlada de las composiciones farmacéuticas. Además, el objetivo es evaluar si el congelamiento resulta en una composición farmacéutica y/o cubierta frágil.
- El programa de prueba de congelamiento se muestra en la Fig. 15. Las pruebas de disolución se pueden utilizar para evaluar si se ha frustrado el mecanismo de liberación controlada en la composiciones farmacéuticas congelada (es decir, adulteración por congelamiento). La prueba de congelamiento se puede llevar a cabo mediante la prueba A, B y C. Las pruebas de disolución se pueden llevar a cabo tal como se describe en la sección de prueba de disolución.
- 50
- Prueba A: Llevar a cabo una prueba de disolución en composiciones farmacéuticas intactas, por ejemplo, comprimidos (por ejemplo n=3). Los resultados de la prueba A se definen como datos testigo. Prueba B: Colocar, por ejemplo, 3 composiciones farmacéuticas/comprimidos en un congelador (-18 °C) durante alrededor de 24 horas. Llevar a cabo una prueba de disolución con los comprimidos adulterados por congelamientos. Prueba C: Colocar, por ejemplo, 3 comprimidos en un congelador (-18 °C) durante alrededor de 24 horas. Colocar el comprimido en una bolsa plástica y doblar la bolsa alrededor del comprimido al menos tres veces para evitar que el comprimido sea
- 55



expulsado. Tratar mecánicamente los comprimidos, por ejemplo, golpeando los comprimidos con un martillo hasta que el comprimido se rompa si es posible o una cantidad de veces preseleccionada (por ejemplo, 5 veces). Llevar a cabo una prueba de disolución con los comprimidos adulterados por congelamientos.

#### Adulteración por microondas

- 5 El objetivo de la prueba de calentamiento es evaluar si la manipulación térmica por calentamiento en un horno de microondas es una técnica adecuada para frustrar el mecanismo de liberación controlada de las composiciones farmacéuticas.

10 El programa de prueba de calentamiento se muestra en la Fig. 16. El efecto de las microondas se puede basar en varias pruebas llevadas a cabo en un horno de microondas a efectos de establecer un conocimiento sobre el tratamiento térmico de la composición farmacéutica, por ejemplo, comprimidos. Se ha demostrado que calentar los comprimidos sin agua durante 2x1 minuto a 800 W es suficiente para calentar el comprimido entero. Prolongar el tiempo hasta 2 minutos no resultó en un aumento de la temperatura del comprimido. Después de 3 minutos el dispositivo de seguridad por sobretemperatura en el microondas se activó.

15 También se llevaron a cabo diversas pruebas de adición de 10 ml hasta 100 ml de agua a la composición farmacéutica, por ejemplo, comprimidos en diferentes vasos de precipitados. Se seleccionaron matraces con forma de cono relativamente grandes (250 ml) para que luego fuera posible hervir los comprimidos sin vibración. Se halló que un matraz de 250 ml con 30 ml de agua no era el más adecuado. Los volúmenes de agua pequeños no lograron cubrir completamente los comprimidos con agua y los volúmenes grandes resultaron en desbordes al hervir en el microondas alrededor de 1 minutos después del comienzo.

20 La prueba de microondas se puede llevar a cabo mediante la prueba A, B y C ilustrada en la Fig. 16. Las pruebas de disolución se pueden llevar a cabo tales como se describen en la sección donde se describe la prueba de disolución para evaluar si se ha frustrado el mecanismo de liberación controlada en la composición farmacéutica calentada, por ejemplo, comprimidos. Prueba A: Llevar a cabo una prueba de disolución en comprimidos intactos (por ejemplo n=3). Los resultados de la prueba A se definen como datos testigo. Prueba B: Colocar un comprimido en un matraz de 250 mL. Calentar el comprimido en un horno de microondas durante 1 minuto e inspeccionar el comprimido visualmente. Llevar a cabo este procedimiento de calentamiento 3 veces y posteriormente una prueba de disolución (por ejemplo, n=3). Prueba C: Colocar un comprimido en un matraz de 250 mL y agregar 30 mL de agua. Calentar el comprimido en un horno de microondas durante 1 minuto. Examinar el matraz y detener el microondas si el agua se está desbordando tras hervir. Recoger el comprimido con un fórceps e intentar extraer la matriz de la cubierta con una espátula. Llevar a cabo el procedimiento de calentamiento y extracción de matriz para, por ejemplo, 3 comprimidos. Llevar a cabo una prueba de disolución con los comprimidos (por ejemplo, n=3).

#### Adulteración mediante calentamiento/fundición con, por ejemplo, un quemador de gas

35 El objetivo de la prueba de calentamiento es evaluar si la manipulación térmica por calentamiento o fundición con, por ejemplo, un quemador de gas es una técnica adecuada para frustrar el mecanismo de liberación controlada de la composición farmacéutica.

40 El programa de prueba de calentamiento se muestra en la Fig. 16. El tiempo de quemado elegido se basa en las pruebas preliminares con un quemador de gas a efectos de establecer un conocimiento sobre el tratamiento térmico de la composición farmacéutica, por ejemplo, comprimidos. El quemador de gas se ajusta para quemar a baja temperatura con una llama azul. Se halló que era muy difícil calentar/fundir los comprimidos sin carbonizarlos completamente. Sin embargo, parece ser posible cuando se mueve el quemador de gas ligeramente hacia delante y hacia atrás durante aproximadamente 5 minutos.

45 La prueba de calentamiento se puede llevar a cabo mediante las pruebas A y B, y las pruebas de disolución se pueden llevar a cabo tales como se describen en la sección donde se describe la prueba de disolución para evaluar si se ha frustrado el mecanismo de liberación controlada en la composición farmacéutica calentada, por ejemplo, comprimidos. Prueba A: Llevar a cabo una prueba de disolución en comprimidos intactos (por ejemplo n=3). Los resultados de la prueba A se definen como datos testigo. Prueba B: Colocar, por ejemplo, 3 comprimidos sobre una placa grande. Calentar los comprimidos durante aproximadamente 5 minutos evitando la carbonización. Si es posible, dar vuelta los comprimidos aproximadamente cada un minuto. Inspeccionar visualmente los comprimidos durante el calentamiento. Llevar a cabo una prueba de disolución con los comprimidos quemados/fundidos (por ejemplo, n=3).

#### Adulteración mediante calentamiento/fundición con, por ejemplo, una placa de calentamiento

El objetivo de esta prueba de calentamiento es evaluar si la manipulación térmica por fundición sobre, por ejemplo, una placa de calentamiento es una técnica adecuada para frustrar el mecanismo de liberación controlada en las composiciones farmacéuticas.

55 El programa de prueba de calentamiento se muestra en la Fig. 16. Los parámetros de temperatura y tiempo elegidos se basan en las pruebas preliminares con una placa de calentamiento a efectos de establecer un conocimiento sobre

el tratamiento térmico de la composición farmacéutica, por ejemplo, comprimidos. Se halló que la temperatura debe ser de al menos 150°C antes de que el comprimido comience a fundirse adecuadamente. Se decidió calentar el comprimido intacto durante alrededor de 8 minutos dando vuelta el comprimido cada un minuto para evitar tostar el comprimido. El calentamiento adicional resultó en superficies tostadas.

- 5 La prueba de calentamiento se puede llevar a cabo mediante las pruebas A y B, y las pruebas de disolución se pueden llevar a cabo tales como se describen en la sección donde se describe la prueba de disolución para evaluar si se ha frustrado el mecanismo de liberación controlada en la composición farmacéutica calentada, por ejemplo, comprimidos. Prueba A: Llevar a cabo una prueba de disolución en comprimidos intactos (por ejemplo n=3). Los resultados de la prueba A se definen como datos testigo. Prueba B: Colocar, por ejemplo, 3 comprimidos sobre una  
10 placa de petri grande. Calentar los comprimidos durante 8 minutos a aproximadamente 180 °C. Dar vuelta los comprimidos aproximadamente cada un minuto. Inspeccionar visualmente los comprimidos durante el calentamiento. Llevar a cabo una prueba de disolución con los comprimidos calentados (por ejemplo, n=3).

#### Bucal y mascado

- 15 El método pretende evaluar el potencial de abuso de la sustancia medicamentosa activa de composiciones farmacéuticas por masticación.

La prueba de mascado y bucal se muestra en la Fig. 17. La prueba de masticación se puede llevar a cabo utilizando un aparato de masticación que ha sido desarrollado para determinar la tasa de liberación de la sustancia medicamentosa activa de las formulaciones de goma de masticar medicada.

- 20 Un aparato de masticación para llevar a cabo pruebas en una formulación de goma de masticar medicada se describe en *Chewing apparatus, Ph. Eur 2.9.25*. El principio básico detrás del aparato es un movimiento masticatorio empleado para estimular la acción de masticar sobre un material tal como una goma colocada en una cámara de masticación pequeña, donde el material se mastica mediante dos pistones horizontales que representan los dientes. Los dientes trabajan de forma alternada con un tercer pistón vertical (lengua) a una velocidad constante. Los resultados han demostrado que el aparato puede proporcionar fuerzas mecánicas fuertes que influyen sobre la  
25 liberación de la sustancia medicamentosa activa de la goma de masticar. Se halló que el aparato es interesante dado que tiene la capacidad de estimular el movimiento de «molienda» de la mordida sobre el comprimido cuando se mastica de forma continua. El aparato que se utilizó fue de Weissen Born maskinfabrik, Vejle, Dinamarca.

- 30 En principio, el aparato proporciona un movimiento masticatorio simple para estimular la acción de masticación sobre una pieza de material colocada en una cámara de masticación pequeña que contiene un volumen conocido de, por ejemplo, disolución tampón a 37°C. En esta prueba, el aparato de masticación es un sistema modelo de masticación humana de las composiciones farmacéuticas. El punto de tiempo elegido en la prueba B se basa en la experiencia con gomas de masticar de modelo duro.

- 35 La prueba de mascado y bucal se puede llevar a cabo mediante la prueba A, B y C. Prueba A: Llevar a cabo una prueba de disolución tal como se describe en la sección que describe la prueba de disolución en composiciones farmacéuticas para, por ejemplo, comprimidos intactos (por ejemplo n=3). Los resultados de la prueba A se definen como datos testigo. Prueba B, Mascado: Colocar un comprimido en la cámara de masticación. Comenzar la acción de masticación e inspeccionar visualmente el comprimido después de 1 minuto (44 mascados), 3 minutos (132 mascados) y 5 minutos (220 mascados), respectivamente. Observar el aspecto del comprimido, especialmente la integridad de la cubierta. Los criterios de evaluación de la prueba de masticación funcionan tal como se describe o  
40 hasta que falla el equipo. Prueba C, Bucal: Colocar un comprimido en un vaso de precipitados y agregar 5 mL de saliva artificial. Recoger muestras de 300 µl después de 10, 30 y 60 minutos, respectivamente. Transferir la muestra a un vial de HPLC y agregar 1 ml de tampón de fosfato pH 6,8. Analizar las muestras por la uniformidad de contenido (UC). Para la UC, diluir comprimidos simples en 100 ml de tampón de fosfato 6,8. Disolver durante toda la noche. El sulfato de morfina como API se determina mediante cromatografía de fase inversa, utilizando un LiChroCART 250-4 equipado con LiChrospher 100 RP-18, columna de 5µm y una LiChroCART 250-4 equipado con LiChroCART 4-4 RP-18, 5µm como precolumna. La fase móvil consiste en acetonitrilo: Tampón de acetato de amonio (10:90 v/v). La configuración para HPLC es la siguiente: Isocrático, temperatura de columna 30 °C flujo 1,0 ml/min, detección HPLC-UV at 285 nm, volumen de inyección 20 µl con a tiempo de pasada de 10 minutos. Comparar la cantidad extraída con los datos obtenidos en la prueba A. La cantidad extraída (en mg) puede  
45 evaluarse absolutamente y compararse con lo que se declara en la etiqueta. Además, se debe evaluar si la cantidad de sustancia medicamentosa activa que se extrajo es suficiente para cumplir con el objetivo final del abusador que es «drogarse».

#### Reducción del tamaño de partícula

- 55 El método pretende evaluar los esfuerzos necesarios para reducir el tamaño de partícula de las composiciones farmacéuticas a través de métodos físicos tales como, por ejemplo, trituración, molienda, corte y otros medios de métodos de reducción de tamaño de partícula.

El programa de prueba de reducción de tamaño de partícula se muestra en la Fig. 18. La prueba se puede llevar a cabo utilizando varias herramientas mecánicas y eléctricas que se encuentran en los hogares comunes o que están

comúnmente disponibles en el sector minorista. Los tipos de herramientas incluidos en esta prueba se proporcionan en la Tabla 1.

Tabla 1 Resumen de los tipos de herramientas

N.º de prueba	Nombre y tipo de herramienta
1	Mortero y maja - maja 5 veces
2	Martillo (cabeza de martillo 470 g, área de impacto 5,7 cm <sup>2</sup> ) - golpear 5 veces
3	Rallador (al menos 4 aberturas pr. cm <sup>2</sup> ) - rallar 5 veces
4	Triturador de alimentos, Mini Quick 6720 OBH (150W, 4500-5000 rpm) - 30 segundos (pulsando)
5	Molinillo de café, Krups GVX242 (200 W) - 30 segundos (pulsando)

5 Si la composición farmacéutica, por ejemplo, un comprimido se descompone físicamente (prueba B y C), el comprimido adulterado resultante se puede analizar y comparar con los comprimidos intactos (prueba A). Además, los comprimidos adulterados pueden analizarse en un analizador de tamaño de partícula y se pueden recoger las diferentes fracciones. Cada fracción se pesa y disuelve para evaluar el contenido de sustancia medicamentosa activa en las diferentes fracciones (prueba D). La aplicabilidad de cada herramienta se somete a prueba y se registra y el procedimiento consiste en operar cada herramienta hasta el límite. Esto significa que cada herramienta se opera hasta que se observa fallo de la composición farmacéutica (por ejemplo, comprimido) o del equipo.

10 La prueba de reducción de tamaño de partícula se puede llevar a cabo tal como se describe en la prueba A a D y repetirse para todas las pruebas indicadas en la Tabla 1. Prueba A: Llevar a cabo una prueba de disolución en comprimidos intactos (por ejemplo n=3) tal como se describe en la sección que describe la prueba de disolución. Los resultados de la prueba A se definen como datos testigo. Prueba B: Adulterar el comprimido según la prueba no. 1 de la Tabla 1, etc. al colocar un comprimido en un mortero e intentar triturarlo con la maja. Llevar a cabo una prueba de disolución (por ejemplo, n=3) para evaluar si se ha frustrado el mecanismo de liberación controlada en los comprimidos al comparar los resultados de la prueba B con los resultados de la prueba A.

15 Prueba C1 Congelamiento: Colocar, por ejemplo, tres comprimidos en un congelador (-18 °C) durante aproximadamente 24 horas. Llevar a cabo una prueba con martillo sobre los comprimidos adulterados al colocar los comprimidos sobre el piso y golpearlos con un martillo. Llevar a cabo una prueba de disolución con los comprimidos adulterados por congelación/martillo (por ejemplo, n=3). Prueba C2 Calentamiento con microondas: Colocar, por ejemplo, tres comprimidos en un vaso de precipitados y calentarlos en un microondas tal como se describió anteriormente. Adulterar los comprimidos utilizando el método de la prueba B donde se encuentra la reducción de tamaño de partícula más grande. Llevar a cabo una prueba de disolución con los comprimidos adulterados calentados. Prueba C3 Calentamiento mediante quemador de gas: Colocar, por ejemplo, tres comprimidos sobre una placa. Calentar los comprimidos tal como se describió anteriormente. Adulterar los comprimidos utilizando el método de la prueba B donde se encuentra la reducción de tamaño de partícula más grande. Llevar a cabo una prueba de disolución con los comprimidos adulterados quemados/fundidos (por ejemplo, n=3). Prueba C4 Fundición: Colocar, por ejemplo, tres comprimidos sobre una placa de petri grande. Calentar los comprimidos tal como se describió anteriormente. Adulterar los comprimidos utilizando el método de la prueba B donde se encuentra la reducción de tamaño de partícula más grande. Llevar a cabo una prueba de disolución con los comprimidos adulterados y calentados.

20 Prueba D: Adulterar el comprimido según la prueba no. 1 de la Tabla 1, etc. al colocar un comprimido en un mortero e intentar triturarlo con la maja. Transferir el comprimido adulterado al analizador de tamaño de partícula y recoger las diferentes fracciones. Cuantificar la cantidad de sustancia medicamentosa activa en cada fracción recogida por uniformidad de contenido tal como se describió anteriormente en la sección de prueba de mascado y bucal. Indicar los resultados en la Tabla 2.

Tabla 2 Resultado de la prueba no. 1, etc.

Prueba no. 1: Mortero y maja			
Fracción de tamaño de partícula (mm)	Peso de fracción (mg)	Contenido de sustancia medicamentosa activa (mg - % de lo declarado en etiqueta)	Comentarios
X>5			
5 > X > 2,5			
2,5>X>1,12			
1,12 >X> 0,5			
0,5>X>0,3			
0,3 >X> 0,125			

Prueba no. 1: Mortero y maja			
Fracción de tamaño de partícula (mm)	Peso de fracción (mg)	Contenido de sustancia medicamentosa activa (mg - % de lo declarado en etiqueta)	Comentarios
0,125 >X> 0,063			
0,063 > X			

Los modos preferidos de adulterar la composición farmacéutica desde el punto de vista de un abusador es lograr una reducción máxima de la composición farmacéutica en una cantidad de tiempo mínima mientras se obtiene un polvo o similar que se puede disolver o administrar de la forma más fácil posible. Los esfuerzos necesarios para reducir el tamaño de partícula de las composiciones farmacéuticas a través de métodos físicos tales como, por ejemplo, trituración, molienda, corte y otros medios de métodos para reducir el tamaño de partícula se evalúan más atrás. El método de adulteración que resulta en la reducción más grande de la composición farmacéutica, por ejemplo, comprimido, se utiliza como el método de adulteración en la prueba descrita más adelante, es decir, extracción, inyección e inhalación.

5

10 Extracción

La prueba de extracción pretende evaluar la capacidad de extracción de la sustancia medicamentosa activa desde composiciones farmacéuticas en diferentes disolventes, en diferentes condiciones.

El programa de prueba de extracción se muestra en la Fig. 19. Las pruebas de extracción se pueden llevar a cabo en 5, 10 y 30 ml de disolvente a efectos de cubrir un intervalo relevante. En diferentes sitios de internet se describe que a menudo se utilizan 3 ml de agua para preparar una disolución de por ejemplo, MS Contin® para inyección. Las pruebas en laboratorio han demostrado que un volumen de extracción de 3 ml es insuficiente para obtener resultados fiables y reproducibles cuando se requieren varios puntos de tiempo. Se halló que 5 ml es el volumen de extracción práctica más pequeño. La segunda cantidad de disolvente a evaluar es 10 ml, ya que esta cantidad representa un sorbo. Además, todavía se pueden utilizar 10 ml para preparar una disolución inyectable tras evaporación. La tercera y mayor cantidad de disolvente a evaluar es 30 ml a efectos de asegurar que se haya extraído el máximo de sustancia medicamentosa activa posible. Antes de esta prueba, se sometieron a prueba diversos modos de manipular las disoluciones. La agitación periódica hasta 300 minutos se evalúa como el más realista empleado por abusadores de fármacos intencionales. Pero para asegurar que se haya extraído el máximo posible de sustancia medicamentosa activa se ha seleccionado la agitación continua como método. También se evaluaron varios puntos de tiempo antes de esta prueba para obtener resultados fiables y reproducibles. El  $T_{max}$  medio observado *in vivo* es 240 minutos para la morfina Egalet®, por lo tanto, se selecciona este punto de tiempo como el último punto de muestreo. Se toman tres puntos de tiempo dentro de los primeros 60 minutos, dado que es más relevantes para los abusadores. Los puntos de tiempo evaluados en esta prueba pueden ser 10, 30, 60, 120, 240 y 1440 minutos.

15

20

25

30

35

Los disolventes se eligieron para cubrir una amplia gama de líquidos, por ejemplo, con pH bajo y alto y algunos polares y algunos no polares. Los disolventes se pueden agrupar en cinco grupos como tampones acuosos, bebidas, líquidos domésticos comunes, líquidos orgánicos exóticos y líquidos simulados. Antes del programa de prueba de extracción, se evalúa la solubilidad de la sustancia medicamentosa activa en el disolvente seleccionado. Si una sustancia medicamentosa activa no se disuelve en un disolvente dado, el disolvente puede excluirse de la lista y la cantidad total de experimentos se reduce.

La extracción de la sustancia medicamentosa activa desde composiciones farmacéuticas se puede llevar a cabo disolviendo, por ejemplo, comprimidos en diferentes disolventes según, por ejemplo, la Tabla 3. Se aplica la mesa vibratoria IKA®-Werke Shaker horizontal HS501 digital, durante por ejemplo 10, 30, 60, 120, 240 y/o 1440 minutos y la velocidad de agitación es de 140-160/min.

40 Tabla 3 Lista de disolventes para extracción de la sustancia medicamentosa activa desde comprimidos

Tipo	Disolvente
Disoluciones acuosas	Disolución pH 1,2
	Tampón pH 6,8
	Tampón pH 10,0
	Agua
	Agua + EtOH (40 % v/v)
Bebidas	Coca-Cola®
	Coca-Cola® + EtOH al 40 %
	Vodka
Líquidos domésticos comunes	Ácido acético al 1 %

Tipo	Disolvente
	Etanol
	Metiletilcetona
	Acetona

Prueba A: Colocar un comprimido en una botella marrón de 30 ml y agregar 5 ml de los disolventes seleccionados según la Tabla 3 (un disolvente por botella). Colocar la botella sobre la mesa (sin agitación) y sobre una mesa vibratoria y agitar de forma continua (velocidad 140-160/min) a lo largo de todo el período del experimento. Extraer una muestra de 300 µl después de 10, 30, 60, 120, 240 y 1440 minutos, respectivamente. Transferir la muestra a un vial de HPLC y agregar 1 ml de tampón de fosfato pH 6,8. Analizar las muestras por la uniformidad de contenido (UC) tal como se describió anteriormente en la sección que describe la prueba de mascado y bucal. Prueba B: Adulterar los comprimidos, tal como se describió anteriormente, mediante congelación, calentamiento con microondas, calentamiento directo y fundición, respectivamente y colocar los comprimidos adulterados en una botella marrón de 30 ml y agregar 5 ml de los disolventes seleccionados según la Tabla 3 (un disolvente por botella). Colocar la botella sobre una mesa vibratoria y agitar de forma continua a lo largo de todo el período del experimento. Para el resto del procedimiento, seguir la descripción para la prueba A en relación con el muestreo y análisis.

La prueba A y la prueba B (por ejemplo, por congelamiento, microondas, calentamiento y fundición, respectivamente) deben repetirse con los volúmenes de 10 ml y 30 ml de los disolventes seleccionados, respectivamente (véase la Tabla 3). Todos los experimentos de extracción se llevan a cabo a temperatura ambiente y temperatura cercana a la ebullición. Todos los experimentos se llevan a cabo con, por ejemplo, n=5.

#### Inyección

La prueba de inyección pretende evaluar cuantitativamente (es decir, tal como por ejemplo, tiempo, rendimiento y operaciones unitarias necesarias) y cualitativamente (es decir, tal como por ejemplo, aspecto) el potencial de abuso de la sustancia medicamentosa activa a partir de composiciones farmacéuticas.

El programa de prueba de inyección se muestra en la Fig. 20. La estrategia general detrás de esta prueba es imitar los procedimientos reales aplicados por los abusadores de fármacos cuando preparan una composición farmacéutica para inyección y la inyectan. El diseño del estudio, por lo tanto, se divide en tres partes: A. Preparación, B. Filtración y C. Inyección.

Parte A, Preparación: El objetivo de esta parte es registrar el tiempo y el esfuerzo necesario para preparar una disolución o dispersión que se puede utilizar para inyección. Tal como se señaló, los abusadores de fármacos están preparados solo para utilizar un tiempo limitado para preparar una composición farmacéutica para abuso. Las pruebas que se llevarán a cabo como parte de esta prueba, por lo tanto, registrarán el tiempo necesario para lograr una disolución o dispersión relevante que se pueda utilizar para abuso por medio de inyección. Todas las pruebas se pueden llevar a cabo en un medio acuoso, que es un disolvente aplicado comúnmente para inyección. Se utilizan tres cantidades diferentes de disolvente (3 ml, 5 ml y 10 ml) a efectos de cubrir un intervalo relevante. En el sitio de internet [Bluelight.com](http://Bluelight.com), a menudo se mencionan 3 ml como el volumen aproximado cuando se prepara una disolución de, por ejemplo, MS Contin, para inyección. Aunque se ha demostrado que 3 ml de disolvente pueden resultar en problemas de reproducibilidad utilizando este volumen, el mismo puede proporcionar información útil. Todos los experimentos se llevan a cabo a temperatura ambiente y temperatura cercana a la ebullición en la etapa de dilución. Se evalúa el esfuerzo necesario para preparar la disolución/dispersión. Una medida para hacerlo es evaluar la cantidad de operaciones necesarias para lograr la disolución/dispersión deseada. Finalmente, se evalúa el aspecto de la disolución/dispersión resultante a efectos de evaluar la probabilidad de que un abusador de fármacos se inyecta la masa inyectable resultante. Parte B, Filtración: El objetivo de esta parte es evaluar los tipos de filtro que se pueden utilizar en la filtración de una disolución/dispersión preparada. Por ejemplo, se evalúan tres filtros utilizados comúnmente y se registran el tiempo de filtración, rendimiento y aspecto de la disolución resultante. De esta forma, se puede obtener una evaluación del tiempo y esfuerzo necesario para llevar a cabo esta operación, que es práctica común entre los abusadores de fármacos. Parte C, Inyección: El objetivo de esta parte es registrar el tiempo, rendimiento y esfuerzo necesarios para que se produzca la inyección de una disolución/ dispersión.

A efectos de evaluar el abuso potencial de las composiciones farmacéuticas, se pueden registrar varios parámetros. Los siguientes criterios se pueden utilizar para evaluar el potencial de abuso, por ejemplo, de comprimidos por medio de inyección. A. Tiempo: Los abusadores de fármacos no quieren utilizar una cantidad de tiempo considerable para intentar preparar una composición farmacéutica para abuso. Diversas fuentes indican que 0,5 - 1 hora es el tiempo máximo que un abusador de fármacos querría utilizar para preparar una composición farmacéutica para abuso. B. Rendimiento: El rendimiento de la sustancia medicamentosa que se puede obtener a partir de una composición farmacéutica dada es un factor importante para determinar si se desea utilizar una técnica específica para el abuso. El rendimiento se puede registrar en «% de dosis» o mg. C. Aspecto: A efectos de desalentar el abuso por vía intravenosa (IV), la composición farmacéutica resistente al abuso de la presente invención puede incluir agentes gelificantes. El aspecto de la disolución o dispersión resultante se considera importante ya que desalentará a varios abusadores de fármacos si la masa inyectable no es una disolución transparente, sino una dispersión viscosa y/o no transparente, opaca o turbia. D. Esfuerzo: Parece evidente que los abusadores de fármacos están dispuestos a

utilizar una cantidad de tiempo y esfuerzo razonables preparar una composición farmacéutica para abuso del fármaco. Sin embargo, parece existir una conexión entre el esfuerzo que el abusador de fármaco está dispuesto a hacer y la «calidad del efecto», es decir, el rendimiento. Por lo tanto, correlacionar los tres parámetros anteriores entre sí es parte de la evaluación del potencial de abuso de la composición farmacéutica con respecto a la inyección.

5 Esto formará la evaluación global del esfuerzo que el abusador de fármacos necesita hacer para preparar la composición farmacéutica para el abuso.

El programa de prueba de inyección se lleva a cabo en una composición farmacéutica intacta y adulterada, por ejemplo, comprimidos intactos y adulterados tal como se muestra en la Tabla 4. Parte A (preparación): Prueba X (comprimido intacto) a Y (comprimido adulterado según la parte de reducción del tamaño de partícula), véase la

10 Tabla 4. Colocar los comprimidos intactos y los comprimido adulterados (por ejemplo, n=3) en botellas pequeñas y agregar 3 ml de agua a cada una de las botellas. Colocar las botellas sobre una mesa vibratoria y agitar de forma continua (velocidad 140-160/min) a lo largo de todo el período del experimento. Cuando todo esté disuelto, registrar el tiempo consumido en la Tabla 4. Transferir las disoluciones a jeringas de plástico de 5 ml con agujas de 19 G (1,1x40 mm).

15 Tabla 4 Observación de la Parte A, volumen de preparación 3 ml y temperatura ambiente

Parte A.	Tiempo hasta adulteración (min)	Esfuerzo (operaciones necesarias)	Aspecto T=inicio	Tiempo hasta disolución (min)	Aspecto T=disuelto
X1					
X2					
X3					
Y1*					
Y2*					
Y3*					

Parte B: (filtración): Prueba X (comprimidos intactos) a Y (comprimidos adulterados según la parte de reducción del tamaño de partícula), véase la Tabla 5 (por ejemplo, n=3). Filtrar cada una de las disoluciones a través de un filtro de cigarrillo separado. Tras la filtración, transferir las disoluciones filtradas a jeringas de plástico de 10 ml con agujas

20 19G (1,1x40 mm) e indicar el volumen restante. Indicar las observaciones en la Tabla 5.

Tabla 5 Observación de la parte B, filtración (por ejemplo, filtro de cigarrillo)

Parte B	Tiempo de filtración (min)	Aspecto tras la filtración	Volumen (ml)
X1			
X2			
X3			
Y1*			
Y2*			
Y3*			

Parte C: (inyección): Prueba X (comprimidos intactos) a Y (comprimidos adulterados según la parte de reducción del tamaño de partícula), véase la Tabla 6 (por ejemplo, n=3). Intercambiar las agujas 19G por una aguja de jeringas para insulina comunes (27G X 1/2"). Colocar las jeringas con la aguja horizontal y presionar con 3 kg sobre el pistón, medir el tiempo para que la masa pase a través de la aguja. Extraer 300 µl de cada disolución, transferir las muestras a viales y diluir con tampón de fosfato pH 6,8. Analizar las muestras por la uniformidad de contenido (UC) tal como se describió anteriormente en la sección que describe la prueba de mascado y bucal. Indicar las observaciones en la Tabla 6.

25

30 Tabla 6 Observación de la parte C, inyección

Parte C	Tiempo (seg.)	Rendimiento (%)	Comentarios
X1			
X2			
X3			
Y1*			
Y2*			
Y3*			

Repetir el procedimiento con todos los filtros (por ejemplo, filtro de cigarrillo, almohadilla de algodón, filtro de té) y los volúmenes indicados en la Parte A (preparación). Además, repetir el procedimiento llevando a cabo la disolución casi a punto de ebullición.

Inhalación

- 5 La prueba de inhalación pretende evaluar el potencial de abuso de la sustancia medicamentosa activa a partir de composiciones farmacéuticas a través de inhalación. El programa de prueba de inhalación se muestra en la Fig. 18 (Prueba D) con composiciones farmacéuticas adulteradas. A efectos de evaluar el potencial de abuso de composiciones farmacéuticas por medio de inhalación, el parámetro principal en esta prueba es evaluar el resultado de la prueba de adulteración en términos de descomposición física de las composiciones farmacéuticas, por ejemplo, comprimidos. Se recogen las diferentes fracciones de comprimidos sometidos a adulteración del analizador de tamaño de partícula (Prueba D). Determinar la cantidad de sustancia medicamentosa activa en cada fracción por uniformidad de contenido tal como se describió anteriormente en la sección que describe la prueba de mascado y bucal. Indicar los resultados en la Tabla 7. Hacer una evaluación cualitativa de la posibilidad de inhalar las diferentes fracciones del analizador de tamaño de partícula.
- 10
- 15 Tabla 7 Observación de la prueba de inhalación

Fracción de tamaño de partícula (mm)	Peso de fracción (mg)	Contenido de sustancia medicamentosa activa (mg - % de lo declarado en etiqueta)	Evaluación cualitativa de la posibilidad de inhalar (Sí/No)
X>5			
5 > X > 2,5			
2,5>X>1,12			
1,12>X>0,5			
0,5>X>0,3			
0,3 >X> 0,125			
0,125 >X> 0,063			
0,063 > X			

Resistencia al abuso de una composición farmacéutica

Una composición farmacéutica se puede evaluar mediante tres parámetros: tasa de disolución, distribución de tamaño de partícula y uniformidad de contenido.

- 20 Si la composición farmacéutica se clasifica como una composición de liberación inmediata, la composición farmacéutica no es resistente al abuso, es decir, falla la prueba de disolución. El término «composición de liberación inmediata» denota una composición farmacéutica donde al menos el 75 % de la sustancia medicamentosa activa se libera de la composición farmacéutica en 60 minutos cuando se somete a una prueba de disolución tal como se describe en la presente.
- 25 La composición farmacéutica falla en la resistencia al abuso si se halla que el contenido de la sustancia medicamentosa activa es mayor que 20 mg evaluado por uniformidad de contenido en la parte de la composición farmacéutica que tiene un tamaño de partícula de o menor que 0,5 mm tras el tratamiento mecánico mediante el equipo de prueba (adulteración física).
- 30 La composición farmacéutica puede fallar en la resistencia al abuso si más del 20 mg de la sustancia activa se disuelve en 5 ml de disolvente después de 60 minutos tal como se evalúa por uniformidad de contenido.

**Definiciones**

- 35 En el presente contexto, el término «resistente al abuso por medio de alcohol» pretende significar que el comportamiento de disolución *in vitro* de una composición farmacéutica de la invención es el mismo o exhibe una tasa de liberación disminuida cuando la composición farmacéutica se somete a prueba en un medio de disolución que contiene alcohol en comparación con un medio sin alcohol. La relación ( $R_{50}$ ) entre  $t_{50\% (v/v)}$  (40% (v/v) etanol en medio 1) y  $t_{50\% (v/v)}$  (medio 1) es 1 o mayor.  $t_{50\% (v/v)}$  (medio 1) denota el tiempo que lleva liberar el 50 % (v/v) de la sustancia medicamentosa activa desde la composición farmacéutica en una prueba de disolución *in vitro* según USP 32, NF 27, (711), Aparato 2, paleta empleando tampón o disolución a un pH especificado como medio de disolución (medio 1), y  $t_{50\% (v/v)}$  (etanol al 40 % (v/v) en medio 1) denota el tiempo que lleva para liberar el 50 % (v/v) de la sustancia medicamentosa activa desde la composición farmacéutica en una prueba de disolución *in vitro*
- 40

según USP 32, NF 27, (711), Aparato 2, paleta empleando etanol al 40 % (v/v) en medio 1 como medio de disolución.

Lo mismo se puede aplicar también para relaciones determinadas, por ejemplo, cuando el 25 %, 30 %, 40 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % y/o 95 % p/p ha sido liberando, siendo las condiciones tales como se describieron anteriormente.

- 5 En una realización específica, la relación  $R_{50}$  es como mucho 5 tal como mucho 4, como mucho 3 o como mucho 2. Particularmente, la relación  $R_{50}$  es de 1 a 1,5 tal como, por ejemplo, de 1 a 1,4, de 1 a 1,3, de 1 a 1,2, de 1 a 1,1, de 1 a 1,05 o 1.

10 En el presente contexto, el término «abuso» pretende denotar el uso de un fármaco a efectos de inducir la euforia u otro efecto de excitación, es decir, el uso no pretende curar una enfermedad o aliviar síntomas de una enfermedad, sino obtener una intoxicación.

Definiciones de solubilidad; Partes de disolvente necesarias para disolver 1 parte de soluto - Muy soluble < 1; Fácilmente soluble: 1-10, Soluble: 10-30; Soluble con moderación: 30 - 100; Ligeramente soluble: 100 - 1000; Muy ligeramente soluble: 1000 - 10.000, Insoluble > 10.000 a temperatura ambiente.

### Práctica experimental

- 15 Aspectos generales de métodos analíticos

La evaluación del candidato más óptimo en relación con la resistencia al abuso depende de dos parámetros fundamentales: Una construcción de cubierta, que exhibe resistencia aumentada a la adulteración física en general y una composición de cubierta que exhibe una dureza aumentada y más específicamente robustez y baja ductilidad volviéndola difícil de triturar/masticar. Esto significa que la combinación óptima entre una composición de cubierta y una construcción de cubierta proporciona una composición farmacéutica prácticamente imposible de masticar o una composición farmacéutica que es extremadamente difícil de masticar. Dado que una composición de cubierta perfecta puede reducir la importancia de la construcción (o viceversa) y aún así hacer que la composición farmacéutica sea difícil de masticar, se decidió no fijar un objetivo de dureza sino hacer una comparación objetiva/analítica y subjetiva entre los candidatos. Todos los candidatos (construcciones de cubierta así como composiciones de cubierta) pueden ser adecuados pero solo los candidatos con las mejores calificaciones pasan a una evaluación exhaustiva. Se utilizan diferentes tipos de métodos analíticos/objetivos, dado que proporcionan información limitada sobre la masticabilidad cuando se evalúan individualmente. Cuando se evalúan/comparan entre sí, proporcionan una buena medida de cuán difícil es masticar una composición farmacéutica, por ejemplo, comprimido, según la invención.

- 30 Microdureza

La microdureza de un material polimérico se relaciona con las propiedades mecánicas tales como el módulo, fortaleza, elasticidad y plasticidad. Existe una tendencia de que los valores de módulo y fortaleza altos se correlacionen con grados más altos de microdureza. Además, los factores de desempeño mecánico tales como resistencia a la deformación, resistencia a la fatiga, robustez y la estabilidad de propiedades con el tiempo, el estrés y la temperatura se han convertido en objetos cuando la microdureza emerge como una propiedad que es sensible a los cambios estructurales.

40 Masticar un material muy duro provocará dolor en los dientes o mandíbula. La hipótesis fue de que cuanto más duro fuera el material en la superficie más resistente sería la composición farmacéutica a la masticación. Si la composición de cubierta es tan dura que una deformación es imposible, también se cree que la matriz no se separará de la cubierta en la boca.

Las mediciones de la microdureza de diferentes composiciones de cubierta y matriz podrían proporcionar información sobre la resistencia a la masticación.

45 Se utilizó un equipo para pruebas de dureza Vickers que mide la resistencia del material de superficie a la penetración. El método de prueba de dureza Vickers consiste en penetrar el material de prueba con un penetrador de diamante, en forma de pirámide recta con una base cuadrada. Las dos diagonales de la penetración dejadas en la superficie del material tras retirar la carga se miden utilizando un microscopio y se calcula su promedio. Se calcula el área de la superficie en declive de la penetración.

Se colocó un comprimido en la placa de prueba y el penetrador de diámetro de colocó justo sobre la superficie. La carga total se fijó en 5 N y el tiempo para la penetración se fijó en 30 s.

- 50 La dureza de Vickers en este caso se proporciona al dividir la carga en Pa por el área en mm cuadrados de la penetración.

Medir la microdureza posibilita calificar las diferentes composiciones de cubierta en relación con la masticabilidad. Tal como se describe en la presente, el método es una medición objetiva de la dureza.



## Esfuerzo de rotura de comprimido

5 El esfuerzo de rotura de comprimido se describe en los capítulos generales de USP <1217> y en Ph. Eur 2.9.8 como la resistencia a la trituración de los comprimidos. La prueba pretende determinar, en condiciones bien definidas, la resistencia a la trituración de comprimidos medida por el esfuerzo necesario para descomponerlos por trituración. Los resultados son normalmente esfuerzos expresados en newtons.

10 El aparato de esfuerzo de rotura normal descrito en el capítulo de USP <1217> tiene platos de superficie plana que se acercan entre sí. La superficie plana de los platos no simula una mordida en un comprimido. Para obtener información sobre la masticabilidad, es importante simular la mordida en la boca. Por lo tanto, se construyó un aparato con dos dientes molares. El aparato es un modelo más viejo de un aparato de esfuerzo de rotura de comprimido normal. Se obtuvieron dos dientes molares de la Facultad de Odontología, Universidad de Copenhagen, Dinamarca. Los dos dientes molares se pegaron sobre los platos de superficie plana.

15 La presión aplicada inicialmente se proporcionó a kg/molar. Se hizo una estimación de la superficie del molar que toca el comprimido. Un diente molar tiene generalmente alrededor de 1 cm<sup>2</sup>. El comprimido solo recibió una presión hacia abajo de un tercio de los dientes ya que solo un tercio del diente estaba en contacto con el comprimido. Por lo tanto, se estimó que la superficie era de 0,3 cm<sup>2</sup>. Se colocó un comprimido entre los dientes y se colocaron pesos de respectivamente 4,7 y 10 kg sobre el aparato. Se indicó con qué peso el comprimido se desintegraba o se inspeccionó visualmente el comprimido para determinar las marcas.

20 El aparato solo fue capaz de administrar una presión de 10 kg por molar, por ejemplo, 10 kg por 0,3 cm<sup>2</sup> de dientes. Las pruebas que se llevaron a cabo con este aparato posibilitaron ilustrar una resistencia escasa a la masticación de los comprimidos convencionales, véanse los ejemplos más adelante. Sin embargo, este método no es capaz de proporcionar una presión que dañará un comprimido según la invención. Tal como se muestra, el método puede utilizarse para comparar diferentes comprimidos en relación con la masticación.

## Fortaleza de rotura de comprimido

25 En general, evaluar las composiciones farmacéuticas con un Analizador de textura puede utilizarse para cuantificar los parámetros de calidad tales como compresión, punción/penetración, tensión, fractura/curvatura, extrusión, corte/cizallamiento. Las mediciones se utilizan para proporcionar información sobre la fortaleza del comprimido, hinchazón y desintegración de los comprimidos, adhesión del recubrimiento del comprimido y fortaleza de cápsulas duras, etc.

30 En particular, en relación con la evaluación de la masticabilidad de una composición farmacéutica, los parámetros de calidad compresión y punción/penetración son relevantes. Estas mediciones se llevan a cabo utilizando un analizador de textura (TA.XTplus, Stable Micro Systems Ltd., Surrey, RU). Ambas técnicas, la compresión y la penetración, se utilizan para evaluar el poder de resistencia, por ejemplo, la fortaleza de rotura de diferentes composiciones de cubierta y matriz según la invención y OxyContin®. Los valores obtenidos por compresión y penetración no se pueden comparar directamente dado que el resultado depende de las condiciones de prueba dadas.

40 Existen diferentes acoplamientos especiales para el analizador de textura que dependen de la técnica específica empleada. Una técnica es la prueba de compresión uniaxial, donde las muestras se deforman utilizando una sonda cilíndrica simple o una placa plana tal como se describe para el esfuerzo de rotura. Otra técnica es una prueba de penetración o punción, donde se hace una sonda para penetrar la muestra de prueba y se mide el esfuerzo necesario para lograr una profundidad de penetración determinada o una profundidad de penetración en un tiempo especificado, en condiciones definidas y se utiliza como un índice de dureza.

En los ejemplos, las siguientes técnicas se aplicaron utilizando el Analizador de textura: técnicas de compresión y técnica de penetración.

## Parámetros para la técnica de compresión

45 Se colocó un comprimido a la vez en la superficie de prueba y se prensó con una placa con un diámetro de 45 mm sobre el comprimido con una velocidad de prueba de 0,5 mm/s y se midió la carga necesaria para comprimir el comprimido 3 mm.

## Parámetros para la prueba de penetración

50 Se colocó un comprimido a la vez en la superficie de prueba y se prensó con una aguja con un diámetro de 2 mm sobre los comprimidos con una velocidad de prueba de 0,5 mm/s y se midió la carga necesaria para penetrar 4 mm con la aguja.

Las pruebas de textura posibilitaron ilustrar que los comprimidos según la invención tienen un índice de dureza muy alto en comparación con el de un comprimido convencional. Dado que una dureza aumentada indica una mejor

resistencia contra la masticabilidad, estos métodos pueden ser parte de varios métodos utilizados para evaluar la masticabilidad.

#### Aparato de masticación

5 El aparato de masticación es tal como se describió en la sección dedicada a la prueba de mascado y bucal. Se colocó un comprimido de cada ejemplo 1-4 en la cámara de masticación sin ningún tipo de disoluciones (masticación en seco). En cada prueba se registró la posición inicial (lado de la matriz horizontal o vertical). Cuando cada pistón tocaba el comprimido se torcía simulando una masticación con una frecuencia de aprox. 55 masticaciones por minuto. La temperatura de la cámara de masticación se fijó en 37 °C para simular la temperatura de una boca humana. El contador de masticación se fijó en 15 masticaciones y luego se inspeccionaron visualmente los comprimidos y se registró el estado de cada comprimido. A continuación, el contador de masticación se fijó en 60 masticaciones, posteriormente se hizo la inspección visual y se registró el estado de cada comprimido. Se siguió este procedimiento hasta que la cubierta sufrió un daño en la medida que la cubierta y la matriz podían separarse.

15 Este método analítico, hasta cierto punto, puede simular el proceso de masticación en la boca, pero la influencia de la saliva en el mascado de la composición farmacéutica no se investigó mediante este método. El método puede utilizarse para evaluar diferentes composiciones farmacéuticas según la invención en relación con la masticación. Junto con la información sobre la dureza del material (medida por la microdureza del material) y la dureza de la composición farmacéutica (medida por el esfuerzo de rotura del comprimido y la fortaleza de rotura del comprimido), los resultados pueden ser útiles para seleccionar los mejores materiales para satisfacer la necesidad de desarrollar una composición farmacéutica que sea extremadamente difícil de masticar/romper.

#### 20 Métodos

##### Moldeado de cubiertas en laboratorio

25 Se pesa una cantidad exacta de polímero y, si está presente, de plastificante y se combinan con mezclado volumétrico simple. Los plastificantes líquidos se agregan por goteo. A continuación la mezcla se coloca en el cilindro calentador de una máquina de moldeado por inyección (Haake MiniJet II, Thermo Electron, Karlsruhe, Alemania). La temperatura en el cilindro se fijó generalmente entre 120-190 °C. La presión de moldeado fue de 500-900 bar (50-90 MPa) y el tiempo se fijó en 15-30 segundos. Se utilizaron aproximadamente 8 minutos para que las composiciones de cubierta se fundieran, a continuación la cubierta se moldeó y se extrajo del molde poco tiempo después.

##### Relleno con matriz placebo

30 La composición de matriz mencionada a continuación se colocó en el cilindro calentador de una máquina de moldeado por inyección (Haake MiniJet II, Thermo Electron, Karlsruhe, Alemania) y la temperatura del cilindro se fijó en 90-120 °C, 500-800 bar (80 MPa) en 15-30 segundos. A continuación la cubierta se insertó y se rellenó con matriz.

##### *Composición de matriz (placebo)*

PEO 300.000	74,3 % (p/p)
PoloXamer 188	19,2 % (p/p)
Manitol	6,4 % (p/p)
BHT	0,1 % (p/p)

##### Preparación de la composición (cubierta) y preparación de composiciones farmacéuticas a gran escala

35 El material/composición de cubierta se preparó agregando el polímero y el plastificante a una mezcladora MTI-Mixer a una temperatura de alrededor de 19-21°C. Luego de mezclar a alrededor de 1000 rpm, se detuvo la mezcladora cuando la temperatura alcanzó los 40-50°C y el material adherido a la MTI-Mixer, si había, se incorporó manualmente a la mezcla. La mezcla se dejó enfriar durante alrededor de 10 minutos. A continuación, la mezcla se finalizó con una mezcla a alta velocidad corta a efectos de minimizar la formación de grumos. El material/composición de matriz se preparó tal como se describió anteriormente.

40 La cubierta y matriz se moldearon en un proceso, donde la cubierta se moldeó en un primer paso y la matriz se moldeó directamente sobre la cubierta en un segundo paso (comoldeado o moldeado de 2 componentes). La máquina de moldeado por inyección que se utilizó es Arburg Allrounder 420 V 800-60/35.

##### Prueba de disolución

45 Las pruebas de disolución se llevaron a cabo según USP 32, NF 27, (711), Aparato 2 (método de paleta). El medio de disolución consistió en disolución tampón de fosfato pH 6,8 y etanol en concentraciones de 0-40 % v/v o

disolución de HCl pH 1,2 y etanol en concentraciones de 0-40 % v/v. El volumen del medio de disolución fue de 900 ml y la velocidad de rotación de las paletas fue de 50 rpm a lo largo de la pasada de disolución. La temperatura fue de 37 °C. Se extrajeron muestras en intervalos de tiempo adecuados y se analizaron para determinar el contenido de sustancia medicamentosa activa (morfina) mediante el detector de UV HPLC a 281 nm y mediante UV en línea 285 nm.

#### Sistema analítico y de clasificación para la masticabilidad

El sistema de clasificación se dividió en dos partes; uno que proporcionaba una descripción objetiva/analítica de la masticabilidad y otro que proporcionaba una descripción subjetiva.

La parte analítica implicaba: mediciones de microdureza, esfuerzo de rotura de comprimido, análisis de textura y prueba de masticación.

#### Análisis subjetivo (es decir, probado en hombres)

La parte subjetiva implicaba: dureza de la cubierta, incomodidad al masticar, medida de deformación, adherencia entre la cubierta y la matriz; todos los parámetros mencionados anteriormente revelan cuán difícil es separar la cubierta de la matriz (cuánto tiempo lleva separar la cubierta de la matriz), por lo tanto, las masticabilidad. En aquellas situaciones en las que la matriz se separa de la cubierta, es importante asegurar que sea desagradable masticar la matriz. Si este es el caso, es inconveniente y, por consiguiente, la persona tendrá menos motivación para masticar la matriz. Además, si la matriz es muy dura, se vuelve más difícil deformar el comprimido y, por consiguiente, se vuelve más difícil masticar el comprimido.

#### Construcciones de cubierta y sus propiedades

A efectos de producir una cubierta más resistente al abuso se hicieron algunos esfuerzos en relación con la construcción de la cubierta. El objetivo principal fue obtener una cubierta dura sin cambiar la tasa de disolución de la composición farmacéutica. Se probaron construcciones que se creían que contribuirían a la adhesión física dentro de la cubierta y matriz. A continuación se describen y tratan diferentes construcciones de cubierta:

Construcción de cubierta (Correspondiente a la cubierta de la Fig. 1A, 1B y 1C - cubierta 2), sin embargo, con un espesor de pared de aprox. 0,6 mm. Volumen de matriz 300 mm<sup>3</sup>. En relación con la característica de liberación controlada en el sistema de la tecnología, esta construcción no influye sobre el perfil de disolución habitual (proporciona una liberación de orden cero habitual). En comparación con otras construcciones (véase más adelante), esta construcción exhibió casi ninguna resistencia a la masticación. La cubierta se rompió fácilmente y la matriz se desprendió. Esta construcción obtendría un puntaje bajo en el sistema de clasificación en comparación con otros candidatos, aunque es relativamente resistente a la masticabilidad.

Construcción de cubierta (véase la Fig. 1A, 1B y 1C- cubierta 2)). Espesor de pared 1,4-1,8 mm. Volumen de matriz 300 mm<sup>3</sup>. Esta construcción es la forma más simple de lograr una dureza aumentada e incomodidad cuando se intenta masticar, siendo, por consiguiente, menos tentadora de masticar desde el punto de una abusador potencial (la incomodidad es una medida subjetiva y solo se puede clasificar cuando se prueba en hombres). La construcción de matriz es similar a la construcción de matriz construcción en la construcción de cubierta (Fig. 1A, 1B y 1C - cubierta 2, con un espesor de aproximadamente 0,6 mm), por lo tanto, resulta en la misma tasa de disolución. La dureza y la incomodidad aumentan para la composición farmacéutico que utiliza la construcción de cubierta (Fig. 1A, 1B y 1C - cubierta 2, con un espesor de 1,4-1,8 mm). La construcción no proporciona una adhesión aumentada entre la cubierta y la matriz. Cualquier deformación de la cubierta provoca que la matriz se desprenda, por lo tanto, la elección del material de cubierta es fundamental para esta construcción. Esta construcción obtendría un puntaje bajo en el sistema de clasificación en comparación con otros candidatos, aunque es relativamente resistente a la masticabilidad, sin embargo, si se utilizara la composición de cubierta óptima para la construcción de cubierta, evitando así la deformación de la construcción, entonces esta construcción sería correcta. La elección de utilizar una construcción se basa en dos parámetros: la construcción de cubierta y la composición de cubierta. Un parámetro podría tener tal efecto que compensaría la debilidad de otro parámetro.

Construcción de cubierta (véase la Fig. 3A, 3B y 3C- cubierta 202). El espesor de pared de cubierta externa es aprox. 1,0 mm y el espesor de pared de refuerzo es aprox. 0,5 mm. Volumen de matriz aprox. 244 mm<sup>3</sup>. Las paredes de refuerzo cruzadas dentro de esta composición farmacéutica aumentaron la resistencia en relación con la masticabilidad sin aumentar el tamaño. Estas evaluaciones fueron evaluaciones subjetivas basadas en la masticación. La construcción exhibió buena dureza e incomodidad altamente aumentada (mejor que la construcción (Fig. 1A, 1B y 1C- cubierta 2, con un espesor de 1,4-1,8 mm)). Debido a las paredes de refuerzo cruzadas la adhesión física entre la matriz y la cubierta aumenta ligeramente. Las desventajas de esta construcción es el cambio en la tasa de disolución *in vitro* así como *in vivo*.

Construcción de cubierta (véase la Fig. 4A, 4B y 4C- cubierta 302). Como la construcción (Fig. 3A, 3B y 3C- cubierta 202), pero solo una pared de refuerzo. El espesor de pared de cubierta externa es aprox. 1,0 mm y el espesor de pared de refuerzo es 0,5 mm. Volumen de matriz aprox. 281 mm<sup>3</sup>. Las mismas ventajas y desventajas que la construcción (Fig. 3A, 3B y 3C- cubierta 202).

5 Construcción de cubierta (véase la Fig. 5A, 5B y 5C- cubierta 402). El espesor de pared de cubierta externa es aprox. 1,25 mm y el espesor de pared de refuerzo es alrededor de 1,0 mm. Volumen de matriz aprox. 305 mm<sup>3</sup>. A efectos de poder rellenar la matriz desde un extremo, fue necesaria una abertura en la pared de refuerzo. La construcción exhibió buena dureza e incomodidad aumentada (la misma que la de la construcción (Fig. 1A, 1B y 1C- cubierta 2, con un espesor de 1,4-1,8 mm)). Se aumentó la adhesión física entre la cubierta y la matriz en gran medida debido a la abertura en la pared de refuerzo (mejor que la de la construcción (Fig. 3A, 3B y 3C - cubierta 202) y la construcción (Fig. 4A, 4B y 4C - cubierta 302)). Una composición farmacéutica con una dureza alta, por ejemplo, la composición de cubierta (V), exhibió muy buenas propiedades en relación con la incomodidad.

10 Construcción de cubierta (véase la Fig. 6A, 6B y 6C - cubierta 502). Como la construcción (Fig. 5A, 5B y 5C- cubierta 402) con dos paredes de refuerzo. Volumen de matriz aprox. 311 mm<sup>3</sup>. Esta construcción tuvo la misma adhesión y propiedades de incomodidad que la construcción (Fig. 5A, 5B y 5C - cubierta 402), el pasaje entre los elementos de refuerzo se cambió para evitar la separación de la composición de matriz en la mitad.

15 Construcción de cubierta (véase la Fig. 7A, 7B y 7C- cubierta 602). Forma elíptica 12 x 16 x 8,5 mm. Pared dentro como la construcción (Fig. 5A, 5B y 5C- cubierta 402). La pared externa tuvo un espesor mínimo de aprox. 2,4 mm. Volumen de matriz aprox. 305 mm<sup>3</sup>. Esta construcción fue un intento de aumentar el espesor de pared tanto como fuera posible y que la composición farmacéutica siguiera siendo hinchable. Debido a la buena adhesión física lograda en la construcción (Fig. 5A, 5B y 5C - cubierta 402) y la construcción (Fig. 6A, 6B y 6C - cubierta 502) se proporciona una pared de refuerzo similar. Esta construcción muestra una dureza e incomodidad altamente aumentadas. La pared de refuerzo se ha eliminado de la construcción e incluso sin la pared de refuerzo (véase, Fig. 2) esta construcción exhibió un incomodidad altamente aumentada.

20 Construcción de cubierta (véase la Fig. 10A, 10B, 10C y 10D- cubierta 802). Diez matrices colocadas en diez cavidades de la cubierta. El volumen de cada composición de matriz es de aproximadamente 217 mm<sup>3</sup>/10 x 21,7 mm<sup>3</sup>. Esta construcción forma una cantidad de paredes de refuerzo entre las cavidades/lúmenes, que aumenta radicalmente la fortaleza de la composición farmacéutica. La pared de cubierta externa tiene un espesor entre 0,2 mm a 1,4 mm. Debido a la buena adhesión física lograda en la construcción (Fig. 5A, 5B y 5C - cubierta 402) y la construcción (Fig. 6A, 6B y 6C - cubierta 502) se proporcionó una pared de refuerzo similar en cada lumen. Para facilitar la producción de esta cubierta en maquinaria a gran escala, se colocó un canal de 0,35 mm de profundidad y 0,7 mm de ancho en el primer extremo entre las cavidades. Este canal aseguró un relleno consistente de la composición de matriz en todas las cavidades.

25 Construcción de cubierta (véase la Fig. 9A, 9B, 9C y 9D- cubierta 702). Composición farmacéutica con forma ovalada. Matriz con forma de cilindro elíptico. Volumen de matriz de aproximadamente 217 mm<sup>3</sup>, que conduce a 100 mg de sustancia medicamentosa activa. La pared externa tenía un espesor entre 0,7 mm a 1,9 mm. Para facilitar la administración oral (deglución), la forma fue más redondeada. Para facilitar la producción de esta construcción en maquinaria a gran escala, la cubierta no se equipó con la pared de refuerzo descrita en la construcción (Fig. 5A, 5B y 5C - cubierta 402) y en la construcción (Fig. 6A, 6B y 6C - cubierta 502). Por lo tanto, fue fundamental para la resistencia a la adulteración lograr una determinada adherencia entre la cubierta y la matriz.

**Ejemplo 1**

Se evaluaron diferentes construcciones de cubierta con la composición de cubierta I

Composición de cubierta I

40 Etilcelulosa «20» 88,0 % (p/p)

Alcohol de cetosteáril 12,0 % (p/p)

La etilcelulosa es un polímero derivado de almidón y se utiliza extensamente en composiciones farmacéuticas orales.

45 La composición de cubierta se moldeó a escala de laboratorio así como en una producción a gran escala tal como se describió anteriormente. Las cubiertas hechas con las composiciones de cubierta mencionadas anteriormente y con la construcción de cubierta 2 (espesor de pared 1,4-1,8 mm), cubierta 402 y cubierta 602, se evaluaron en hombres. Se obtuvieron los siguientes resultados:

	Construcción de cubierta		
Composición I	Cubierta 2, espesor de pared 1,4-1,8 mm.	Cubierta 402	Cubierta 602
Duración	7 seg	15 seg	30 seg

5 Las construcciones de cubierta 2 (espesor de pared 1,4-1,8 mm) y la cubierta 602 también se evaluaron en el aparato de masticación. La cubierta con construcción de cubierta 2 (espesor de pared 1,4-1,8 mm) tuvo signos después de 15 masticaciones y después de 75 masticaciones se logró triturar la cubierta. La construcción de cubierta 602 exhibió buena duración, que puede se puede atribuir a la propia construcción de cubierta y a la dureza que se puede obtener con la etilcelulosa si el espesor de la cubierta es suficiente.

En los siguientes ejemplos 2-5, se evalúan varias de las composiciones farmacéuticas que comprenden diferentes composiciones y construcciones de cubierta con la composición de matriz placebo, tal como se describió anteriormente.

**Ejemplo 2**

10 Composiciones de cubierta con diferentes grados de etilcelulosa y aceite de ricino como plastificante para lograr una cubierta dura con mejor adherencia a la matriz que la composición de cubierta I

Composición de cubierta II

Etilcelulosa «20» 88,0 % (p/p)

Aceite de ricino 12,0 % (p/p)

15 La etilcelulosa proporcionó una cubierta dura, pero tenía la tendencia a encogerse, lo cual complicaba la extracción de la cubierta del molde y el relleno de la matriz en el procedimiento en laboratorio. Esto no se volverá un problema en una producción a gran escala, donde la matriz y la cubierta se preparan simultáneamente y se enfrían juntas. El aceite de ricino no debilitó el polímero e hizo que el material fuera suficientemente blando para poder moldear las construcciones de cubierta 2 (espesor de pared 1,4-1,8 mm) y 402 en el laboratorio.

	Construcción de cubierta	
Composición de cubierta II	Cubierta 2, espesor de pared 1,4-1,8 mm.	Cubierta 402
Duración	30 seg	30 seg
Microdureza	11 kPa/mm <sup>2</sup>	11 kPa/mm <sup>2</sup>

20 La prueba de masticabilidad mostró que la composición de cubierta II podría describirse como buena según los criterios descritos anteriormente en la construcción de cubierta 2 (espesor de pared 1,4-1,8 mm) y 402 debido a la adherencia a la matriz y a una buena dureza de la cubierta.

25 La microdureza se midió tal como se describió anteriormente y esta composición de cubierta tuvo una dureza de 11 kPa/mm<sup>2</sup>, que es bastante en comparación con las otras composiciones de cubierta que se describirán. Por consiguiente, la composición de cubierta evaluada tuvo propiedades mejoradas en comparación con la composición de cubierta I. Por lo tanto, la elección del plastificante parece tener un impacto sobre la masticabilidad de la cubierta.

Composición de cubierta III

Etilcelulosa «100» 88 % (p/p)

Aceite de ricino 12 % (p/p)

30 Se preparó una composición de cubierta similar con etilcelulosa «100», que tiene cadenas poliméricas más largas lo cual podría conducir a una cubierta más dura.

	Construcción de cubierta	
Composición de cubierta III	Cubierta 2 (espesor de pared 1,4-1,8 mm)	Cubierta 402
Duración	30 seg	15 seg

La construcción presentaba marcas de dientes después de 15 masticaciones en el aparato de masticación y se trituro después de 90 masticaciones.

35 Por consiguiente, sustituir la etilcelulosa «20» por etilcelulosa «100» parece mejorar la dureza de la cubierta y la resistencia contra la masticación.

En el aparato de masticación, la composición de cubierta III exhibió una resistencia más alta que la composición de cubierta I.

Este ejemplo muestra que las composiciones de cubierta con etilcelulosa 100 forman una cubierta dura.

**Ejemplo 3**

5 Composiciones de cubierta con policaprolactona (IV)

Composición de cubierta IV

Las cubiertas se hicieron con policaprolactona al 100 %.

10 La policaprolactona utilizada aquí tiene un peso molecular de 80.000, que tiene una resistencia a la tracción más alta (medida por análisis de textura) que la hace más resistente a la masticación. Tiene un punto de fusión de alrededor de 60 °C. No se empleó plastificante.

15 La composición de cubierta es fácil de moldear y posee la ductilidad necesaria (es decir, la medida en que los materiales pueden deformarse plásticamente sin fractura, de modo que se deformará pero no se fracturará tras los intentos de masticación). Este polímero también demostró buena adherencia a la matriz, ya que la extracción de la cubierta durante las pruebas subjetivas fue difícil en comparación con otras composiciones de cubierta. Además, se halló que el punto de fusión bajo es ventajoso en una producción a gran escala.

	Construcción de cubierta		
Composición de cubierta IV	Cubierta 2 (espesor de pared 1,4-1,8 mm)	Cubierta 402	Cubierta 602
Duración	20 seg	20 seg	30 seg
Microdureza	2 kPa/mm <sup>2</sup>	2 kPa/mm <sup>2</sup>	2 kPa/mm <sup>2</sup>

20 La técnica de penetración se llevó a cabo tal como se describió anteriormente en la construcción de cubierta 2 (espesor de pared 1,4-1,8 mm) con composición de matriz, pero la aguja se curvó antes de que se pudiera establecer una presión dada. Esto indica que el polímero de cubierta forma una cubierta con una densidad alta que conduce a una superficie dura. Además, este polímero tuvo una buena adherencia a la composición de matriz.

El punto de fusión bajo y la ductilidad baja, la adherencia a la composición de matriz y la matriz fueron una ventaja con este polímero. También tuvo un buen desempeño en la prueba de masticabilidad. Este polímero puede ser prometedor debido a su baja ductilidad, mientras que solo proporciona una cubierta dura y que carece de flexibilidad y adherencia.

25 **Ejemplo 4**

Composición de cubierta V con Cornpack 200

Composición de cubierta V

Las cubiertas se hicieron con Cornpack 200 al 100 %.

30 El Cornpack 200 es un polímero derivado de almidón y puede consistir en una gran cantidad de moléculas de glucosa y puede tener varias cadenas laterales. Tiene un punto de fusión alta y cuando se moldea proporcionar una cubierta muy dura. La saliva en la cavidad oral contiene amilasa, una enzima que degrada el almidón en di y trisacáridos y en la etapa de degradación final en maltosa y moléculas de glucosa. El almidón de maíz no se degradará considerablemente, a pesar de la presencia de amilasa debido a las cadenas laterales del polímero cuando se moldea en una cubierta dura. No se empleó plastificante.

	Construcción de cubierta		
Composición de cubierta V	Cubierta 2 (espesor de pared 1,4-1,8 mm)	Cubierta 402	Cubierta 602
Duración	>2 min	>2 min	>2 min
Microdureza	11 kPa/mm <sup>2</sup>	11 kPa/mm <sup>2</sup>	11 kPa/mm <sup>2</sup>

La microdureza de 11 kPa/mm<sup>2</sup> también indicó una composición farmacéutica con una cubierta dura.

Este polímero fue muy prometedor porque fue casi imposible de masticar y las mediciones indicaron una buena dureza.

**Ejemplo 5**

- 5 Esfuerzo de rotura y análisis de textura- Una comparación entre un comprimido hecho con la construcción de cubierta 2 (espesor de pared 1,4-1,8 mm) y la composición de cubierta IV y un comprimido de OxyContin®

Se utilizó una composición farmacéutica hecha con la composición de cubierta IV y que contenía la construcción de cubierta 2 (espesor de pared 1,4-1,8 mm) para compararla con un comprimido de OxyContin®.

Se utilizó la *técnica de compresión* y se establecieron los siguientes resultados

	Carga aplicada	Comentarios
Comprimido con construcción de cubierta 2 (espesor de pared 1,4-1,8 mm) y composición de cubierta IV	Sobrecarga a 50 kg (No fue posible destruir el comprimido)	No hubo signos de compresión
Comprimido de OxyContin®	NA (desintegrado)	Desintegración

- 10 En la prueba con compresión, la cubierta también mostró una resistencia elevada a la presión aplicada, mientras que el comprimido convencional se desintegró cuando se comprimió. Además, la composición de cubierta IV no exhibió ningún signo de compresión, posiblemente debido a su baja ductilidad.

**Ejemplo 6**

- 15 Resistencia al abuso por alcohol en una composición farmacéutica que contiene sulfato de morfina con diferentes composiciones y construcciones de cubierta

Se preparó una composición de matriz (lote no. 066-0169-08-009B) con los siguientes ingredientes:

<u>Matriz</u>	% (p/p)
Pentahidrato de sulfato de morfina	51,5
20 PEO 300.000	32
BHT	0,1
Manitol	3
PoloXamer188	13,4

Se prepararon dos composiciones de cubierta diferentes a partir de los siguientes ingredientes

25 <u>Composición de cubierta V</u>	% (p/p)
Cornpack200	100
<u>Composición de cubierta III</u>	
Etilcelulosa (grado 100)	88
Aceite de ricino	12

- 30 Además, se prepararon dos construcciones de cubierta diferentes 2 (espesor de pared 1,4-1,8 mm) y 602 utilizando las dos composiciones de cubierta diferentes, tal como se muestra en la tabla.

Lote n.º	Composición de la cubierta	Construcción de cubierta
08-0226-058	III	2 (espesor de pared 1,4-1,8 mm)
08-0228-085	III	602

## ES 2 607 209 T3

Lote n.º	Composición de la cubierta	Construcción de cubierta
08-0230-058	V	2 (espesor de pared 1,4-1,8 mm)
08-0232-058	V	602

Los cuatro lotes se evaluaron utilizando las pruebas de disolución descritas en la sección Métodos. Los lotes n.º. 08-0226-058 u 08-0228-058 se evaluaron en tampón fosfato pH 6,8 y tampón fosfato pH 6,8 que contenía etanol en una relación 60:40 (% v/v). Los lotes n.º. 08-0230-058 u 08-0232-058 se evaluaron en tampón fosfato pH 6,8 y tampón fosfato pH 6,8 que contenía etanol en una relación 60:40 (% v/v) así como en disolución de HCl pH 1,2 y disolución de HCl pH 1,2 que contenía etanol en una relación 60:40 (% v/v).

Todos los perfiles de disolución exhibieron que la liberación corresponde a una liberación de orden cero. En la tabla a continuación se muestran los valores de tiempo hasta que se liberara el 50 % del fármaco. Para ambas composiciones de cubierta y construcciones de cubierta se muestra que el  $R_{(50)}$  es mayor que 1,2, lo cual aclara que los perfiles de disolución son mucho más lentos en medios que contiene alcohol en comparación con medios sin alcohol. Estos resultados muestran que solo la composición de matriz afecta el comportamiento de liberación en medios con alcohol en comparación con medios sin alcohol.

Lote n.º	Medios	t50 % (v/v) (min.)	R(50)
08-0226-058	tampón pH 6,8	424	1,4
	tampón pH 6,8:EtOH 60:40 (p/p %)	610	
08-0230-058	tampón pH 6,8	465	1,2
	tampón pH 6,8:EtOH 60:40 (p/p %)	548	
08-0228-058	tampón pH 6,8	493	1,6
	tampón pH 6,8:EtOH 60:40 (p/p %)	770	
	Disolución de HCl pH 1,2	477	2,3
	Disolución de HCl pH 1,2:EtOH 60:40 (p/p %)	1102	
08-0232-058	tampón pH 6,8	434	1,6
	tampón pH 6,8:EtOH 60:40 (p/p %)	678	
	Disolución de HCl pH 1,2	418	1,7
	Disolución de HCl pH 1,2:EtOH 60:40 (p/p %)	709	

### Conclusión

En conclusión, ni las composiciones ni las construcciones de cubierta afectaron los resultados de disolución en relación con la resistencia al abuso con respecto al alcohol.

### Ejemplo 7

Resistencia al abuso por alcohol en una composición que contiene sulfato de morfina con diferentes construcciones de cubierta

Se preparó una composición farmacéutica (lote no. 066-203-09-005B) con los siguientes ingredientes:

20	<u>Matriz</u>	% (p/p)
	Pentahidrato de sulfato de morfina	36,0
	PEO 200.000	22,7
	PEO 300.000	16,0



## ES 2 607 209 T3

	HPMC 100.000	5,0
	Carragenano 379	5,0
	BHT	0,1
	Manitol	3,0
5	PoloXamer188	12,2

La composición de cubierta (lote no. 058-063-000B) se preparó con los siguientes ingredientes:

<u>Composición de cubierta V</u>	% (p/p)
PLA	86,0
PEO 200.000	14,0

- 10 Se evaluaron dos construcciones de cubierta 702 y 802, respectivamente, utilizando las pruebas de disolución descritas anteriormente. Los lotes n.º. 1044-059 u 1044-056 se evaluaron en tampón fosfato pH 6,8 y tampón fosfato pH 6,8 que contenía etanol en una relación 60:40 (% v/v) y el lote n.º. 1044-056 se evaluó adicionalmente en disolución de HCl pH 1,2 y disolución de HCl pH 1,2 que contenía etanol en una relación 60:40 (% v/v). El comportamiento de liberación típico (liberación de fármaco (%)) con respecto al tiempo (minutos)) se muestra en la Fig. 21, cuando se aplica la construcción de cubierta en la Fig. 9.

- 15 Todos los perfiles de disolución exhibieron que la liberación corresponde a una liberación de orden cero. En la tabla a continuación se muestran los valores de tiempo hasta que se liberara el 50 % la sustancia medicamentosa activa. Ambas construcciones de cubierta muestran que el  $R_{(50)}$  es mayor que 1,2, lo cual aclara que los perfiles de disolución son mucho más lentos en medios que contiene alcohol en comparación con los mismos medios sin alcohol. Estos resultados muestran que solo la composición de matriz afecta el comportamiento de liberación en medios con alcohol en comparación con medios sin alcohol y las construcciones de cubierta no afectan los resultados de disolución.

Lote n.º	Medios	t <sub>50%</sub> (v/v) (min)	R(50)
1044-059 (construcción de cubierta 802)	tampón pH 6,8	605	1,3
	tampón pH 6,8:EtOH 60:40 (% v/v)	780	
1044-056 (construcción de cubierta 702)	tampón pH 6,8	255	1,2
	tampón pH 6,8:EtOH 60:40 (% v/v)	300	
	Disolución de HCl pH 1,2	240	1,4
	Disolución de HCl pH 1,2:EtOH 60:40 (% v/v)	345	

### Ejemplo 8

- 25 Comprimidos adulterados sometidos a congelamiento, microondas, quemado y fundición y posteriormente reducción del tamaño de partícula

Se preparó una composición de matriz (lote no. 10-0001-066) con los siguientes ingredientes:

	<u>Matriz</u>	% (p/p)
	Pentahidrato de sulfato de morfina	36,0
30	PEO 300.000	16,0
	PEO 200.000	22,7
	Butilhidroxitolueno (BHT)	0,1
	Carragenano 379	5,0
	Manitol	3,0
35	PoloXamer188	12,2

HPMC 100.000	5,0
<u>Composición de cubierta</u>	% (p/p)
Ácido poliláctico	86
PEO 200.000	14

5 Se aplica la construcción de cubierta de la cubierta 702.

Los perfiles de disolución que se realizaron con comprimidos adulterados se compararon con perfiles de disolución de comprimidos intactos (véase, el protocolo de métodos de adulteración).

Comprimidos expuestos a congelamiento

10 El procedimiento se describe en el protocolo como congelamiento, procedimiento A a C (A: comprimidos intactos, B: comprimidos intactos colocados en un congelador a -12 °C durante 24 horas, C: Comprimidos intactos colocados en un congelador a -12 °C durante 24 horas y luego sometidos a la prueba de martillo). Posteriormente, se evaluó la disolución de todos los comprimidos tal como se describió anteriormente en tampón pH 6,8. Los perfiles de disolución (liberación de fármaco (%) con respecto al tiempo (minutos)) se muestran en la Fig. 22. Tal como se observa en la figura, el congelamiento durante 24 horas afectó el mecanismo de liberación controlada, dado que el perfil de disolución es más lento tras el congelamiento. El mecanismo de liberación controlada en el comprimido congelado golpeado con un martillo fue afectado, dado que el perfil de disolución fue más rápido que el perfil de referencia. En conclusión, aunque la tasa de liberación aumenta cuando el comprimido se somete a congelamiento y luego se golpea con un martillo, no se trata de un cambio significativo (tal como un comportamiento de liberación instantánea).

20 Comprimidos expuestos a microondas

25 El procedimiento se describe en el protocolo como microondas, procedimiento A y B (A: comprimidos intactos, B: comprimidos intactos colocados en el microondas 3 veces, 1 min. cada vez, a 800 W). Posteriormente, se evaluó la disolución de todos los comprimidos tal como se describió anteriormente en tampón pH 6,8. Los perfiles de disolución se muestran en la Fig. 23, donde se muestra el perfil de disolución (liberación de fármaco (%) con respecto al tiempo (minutos)) para el valor de referencia (comprimidos no adulterados n=3) y comprimidos calentados en un microondas 3 veces 1 min cada vez (n=3). Tal como se observa en la figura, el calentamiento de los comprimidos tres veces 1 min. cada vez en el microondas no afecta el mecanismo de liberación controlada, dado que el perfil de disolución para los comprimidos adulterados es similar al de los comprimidos intactos no adulterados (denominados valor de referencia).

30 Comprimidos expuestos a calentamiento mediante un quemador de gas

35 El procedimiento se describe en el protocolo como calentamiento mediante un quemador de gas, procedimiento A y B (A: comprimidos intactos, B: comprimidos intactos fundidos con un quemador de gas durante 5 min.). Posteriormente, se evaluó la disolución de todos los comprimidos tal como se describió anteriormente en tampón pH 6,8. Los perfiles de disolución se muestran en la Fig. 24, donde se muestra el perfil de disolución (liberación de fármaco (%) con respecto al tiempo (minutos)) para el valor de referencia (comprimidos no adulterados n=3) y comprimidos calentados/fundidos mediante un quemador de gas (n=3). Tal como se observa en la figura, calentar/fundir los comprimidos con un quemador de gas solo afectará el mecanismo de liberación controlada al hacer que la tasa de liberación sea ligeramente más baja en comparación con los comprimidos intactos no adulterados (denominados valor de referencia).

40 Comprimidos expuestos a fundición

45 El procedimiento se describe en el protocolo como fundición, procedimiento A y B (A: comprimidos intactos, B: comprimidos intactos fundidos en una placa de calentamiento durante 20 min. a 180 °C). Posteriormente, se evaluó la disolución de todos los comprimidos tal como se describió anteriormente en tampón pH 6,8. Los perfiles de disolución se muestran en la Fig. 25, donde se muestra el perfil de disolución (liberación de fármaco (%) con respecto al tiempo (minutos)) para el valor de referencia (comprimidos no adulterados n=3) y comprimidos calentados/fundidos mediante un placa de calentamiento (n=3). Tal como se observa en la figura, el calentamiento/fundición de los comprimidos en la placa de calentamiento no afecta el mecanismo de liberación controlada, dado que el perfil de disolución para los comprimidos adulterados es similar al de los comprimidos intactos no adulterados (denominados valor de referencia).

50 Comprimidos expuestos a reducción de tamaño de partícula

El procedimiento se describe en el protocolo como reducción de tamaño de partícula, procedimiento A a D (A: comprimidos intactos, B: comprimidos intactos sometidos a adulteración física mediante el uso de herramientas mecánicas o eléctricas, C: comprimidos intactos colocados en un congelador, sometidos a microondas, quemado o fundición y luego sometidos a adulteración física mediante el uso de herramientas mecánicas o eléctricas, D:

comprimidos intactos sometidos a adulteración física mediante el uso de herramientas mecánicas o eléctricas y posteriormente análisis de tamaño de partícula). Las herramientas mecánicas y eléctricas aplicadas se indican a continuación con los resultados de los pruebas de reducción de tamaño de partícula. Todas las prueba se llevaron a cabo por triplicado.

N.º de prueba	Nombre y tipo de herramienta	Resultados
1	Mortero y maja*	Fue imposible descomponer los comprimido con la maja
2	Martillo	Fue posible descomponer los comprimidos hasta algún punto. La cubierta se pegó a la matriz.
3	Rallador*	Fue imposible descomponer los comprimido con el rallador
4	Triturador de alimentos, Mini Quick 6720 OBH	Fue imposible descomponer los comprimido antes de que el equipo fallara. La cubierta quedó con algunas marcas, pero la matriz no fue afectada
5	Molinillo de café, Krups GVX242	Fue imposible descomponer los comprimido antes de que el equipo fallara. La cubierta quedó con algunas marcas, pero la matriz no fue afectada

5 \*no se realizaron más pruebas con estos métodos de adulteración ya que el comprimido se consideró como un comprimido intacto no adulterado.

Posteriormente, se evaluó la disolución de todos los comprimidos tal como se describió anteriormente en tampón pH 6,8. Los perfiles de disolución de la prueba 2, prueba 4 y prueba 5 se muestran en la Fig. 26, donde se muestra el perfil de disolución (liberación de fármaco (%) con respecto al tiempo (minutos)) para el valor de referencia (comprimidos no adulterados n=3), prueba de martillo (n=3), comprimido molido con el molinillo de café Krups (n=3) y triturados con el triturador OBH (n=3). Tal como se observa en la figura, la prueba de martillo afecta el mecanismo de liberación controlada al hacer que los perfiles de liberación sean ligeramente más rápidos que en los comprimidos no adulterados (denominados valor de referencia). Moler el comprimido en el molinillo de café o triturar el comprimido en la trituradora no afecta el mecanismo de liberación controlada, dado que el perfil de disolución para los comprimidos adulterados es casi similar al de los comprimidos intactos no adulterados (denominados valor de referencia).

Dado que fue más o menos imposible reducir el tamaño de partícula de comprimidos intactos sometidos a adulteración física, se decidió no hacer la prueba de extracción, inyección e inhalación descrita en el protocolo de métodos de adulteración.

## 20 Ejemplo 9

Comprimidos intactos sometidos a mascado y adulteración física mediante el uso de herramienta eléctrica

Para la prueba de mascado, se aplicó el aparato de masticación tal como se describe en el protocolo de los métodos de adulteración sobre comprimidos intactos y comprimidos intactos que se sometieron a adulteración física mediante el uso de una herramienta eléctrica. La capacidad de los comprimidos para desalentar el abuso se evalúa como una combinación de la construcción de cubierta y la composición de cubierta aplicadas. La masticación medida se definió como una «masticación seca» dado que no había saliva presente. La máquina de masticación se calibró para que 44 masticaciones correspondieran a 1 minuto de masticación. Se evaluaron dos comprimidos idénticos de cada construcción (duplicados).

Se aplicó la siguiente composición farmacéutica

30	<u>Matriz</u>	% (p/p)
	Pentahidrato de sulfato de morfina	36,0
	PEO 300.000	16,0
	PEO 200.000	22,7
	Butilhidroxitolueno (BHT)	0,1
35	Carragenano 379	5,0

## ES 2 607 209 T3

Manitol	3,0
PoloXamer188	12,2
HPMC 100.000	5,0

Composición de cubierta V % (p/p)

5	Ácido poliláctico	86
	PEO 200.000	14

Se aplicó la construcción de cubierta de la cubierta 2 que tiene un espesor de pared externa de 0,6 mm. Los resultados se muestran a continuación.

Lote n.º	Comprimido n.º	N.º de masticación: 44 (1 min.)	N.º de masticación: 132 (3 min.)	N.º de masticación: 220 (5 min.)
1563-062	1	Algunas marcas del pistón de la máquina quedaron en el comprimido pero la cubierta permaneció intacta.	La cubierta se rompió en el extremo del comprimido	El comprimido quedó en el plano
	2(*)			

10 (\*) Dado que este comprimido se consideró como referencia antes de las optimizaciones, solo un comprimido se evaluó.

Se aplicó la construcción de cubierta de la cubierta 2 que tiene un espesor de pared externa de 1,4-1,8 mm. Los resultados se muestran a continuación.

Lote n.º	Comprimido n.º	N.º de masticación: 44 (1 min.)	N.º de masticación: 132 (3 min.)	N.º de masticación: 220 (5 min.)
1044-057	1	No se observaron marcas del pistón de la máquina en el comprimido	Unas pocas marcas del pistón de la máquina quedaron en el comprimido pero la cubierta permaneció intacta.	Unas pocas marcas del pistón de la máquina quedaron en el comprimido pero la cubierta permaneció intacta.
	2	No se observaron marcas del pistón de la máquina en el comprimido	Unas pocas marcas del pistón de la máquina quedaron en el comprimido pero la cubierta permaneció intacta.	Algunas marcas del pistón de la máquina quedaron en el comprimido pero la cubierta permaneció intacta.

Se aplicó la construcción de cubierta de la cubierta 402. Los resultados se muestran a continuación.

Lote n.º	Comprimido n.º	N.º de masticación: 44 (1 min.)	N.º de masticación: 132 (3 min.)	N.º de masticación: 220 (5 min.)
1563-062	1	No se observaron marcas del pistón de la máquina en el comprimido	Algunas marcas del pistón de la máquina quedaron en el comprimido pero la cubierta permaneció intacta.	Algunas marcas del pistón de la máquina quedaron en el comprimido pero la cubierta permaneció intacta.
	2	Luego de la masticación 17, la máquina de masticación falló y no procedió con la masticación	NA	NA

15

Se aplicó la construcción de cubierta de la cubierta 502. Los resultados se muestran a continuación.

Lote n.º	Comprimido n.º	N.º de masticación: 44 (1 min.)	N.º de masticación: 132 (3 min.)	N.º de masticación: 220 (5 min.)

ES 2 607 209 T3

Lote n.º	Comprimido n.º	N.º de masticación: 44 (1 min.)	N.º de masticación: 132 (3 min.)	N.º de masticación: 220 (5 min.)
1563-062	1	No se observaron marcas del pistón de la máquina en el comprimido	Algunas marcas del pistón de la máquina quedaron en el comprimido pero la cubierta permaneció intacta.	Algunas marcas del pistón de la máquina quedaron en el comprimido pero la cubierta permaneció intacta.
	2	No se observaron marcas del pistón de la máquina en el comprimido	Algunas marcas del pistón de la máquina quedaron en el comprimido pero la cubierta permaneció intacta.	Algunas marcas del pistón de la máquina quedaron en el comprimido pero la cubierta permaneció intacta.

Se aplicó la construcción de cubierta de la cubierta 702. Los resultados se muestran a continuación.

Lote n.º	Comprimido n.º	N.º de masticación: 44 (1 min.)	N.º de masticación: 132 (3 min.)	N.º de masticación: 220 (5 min.)
1044-056	1	Unos pocos signos de marcas del pistón de la máquina quedaron en el comprimido	Unos pocos signos de marcas del pistón de la máquina quedaron en el comprimido	Unos pocos signos de marcas del pistón de la máquina quedaron en el comprimido
	2	Luego de la masticación 6, la máquina de masticación falló y no procedió con la masticación	NA	NA

Se aplicó la construcción de cubierta de la cubierta 102. Los resultados se muestran a continuación.

Lote n.º	Comprimido n.º	N.º de masticación: 44 (1 min.)	N.º de masticación: 132 (3 min.)	N.º de masticación: 220 (5 min.)
1044-058	1	No se observaron marcas del pistón de la máquina en el comprimido	Unas pocas marcas del pistón de la máquina quedaron en el comprimido pero la cubierta permaneció intacta.	Luego de la masticación 1, la máquina de masticación falló y no procedió con la masticación
	2	Luego de la masticación 1, la máquina de masticación falló y no procedió con la masticación	NA	NA

5

Se aplicó la construcción de cubierta de la cubierta 802. Los resultados se muestran a continuación.

Lote n.º	Comprimido n.º	N.º de masticación: 44 (1 min.)	N.º de masticación: 132 (3 min.)	N.º de masticación: 220 (5 min.)
1044-059	1	Luego de la masticación 3, la máquina de masticación falló y no procedió con la masticación	NA	NA

ES 2 607 209 T3

Lote n.º	Comprimido n.º	N.º de masticación: 44 (1 min.)	N.º de masticación: 132 (3 min.)	N.º de masticación: 220 (5 min.)
	2	Luego de la masticación 2, la máquina de masticación falló y no procedió con la masticación	NA	NA

Aparte de las pruebas mencionadas anteriormente, los comprimidos intactos se sometieron a adulteración física mediante el uso de una herramienta electrónica (molinillo de café, Krups GVX242).

La construcción aplicada se muestra a continuación con los resultados.

Lote n.º	Construcción (consultar cubierta)	Comprimido n.º	Resultados
1563-062	Cubierta 402	1	Apenas unas pocas marcas en la cubierta y fallo del equipo
		2	Apenas unas pocas marcas en la cubierta y fallo del equipo
		3	Apenas unas pocas marcas en la cubierta y fallo del equipo
	Cubierta 502	1	Apenas unas pocas marcas en la cubierta y fallo del equipo
		2	Apenas unas pocas marcas y desprendimiento de la matriz Fallo del equipo
		3	Apenas unas pocas marcas en la cubierta y fallo del equipo
1044-057	Cubierta 2 (espesor de pared 1,4-1,8 mm)	1	Apenas unas pocas marcas en la cubierta y fallo del equipo
		2	Apenas unas pocas marcas en la cubierta y fallo del equipo
		3	Apenas unas pocas marcas en la cubierta y fallo del equipo
1044-058	Cubierta 102	1	Apenas unas pocas marcas en la cubierta y fallo del equipo
		2	Apenas unas pocas marcas en la cubierta y fallo del equipo
		3	Apenas unas pocas marcas en la cubierta y fallo del equipo
1044-059	Cubierta 802	1	Se desprendió un parte pequeña, no se observaron otras marcas en la cubierta y fallo del equipo

Lote n.º	Construcción (consultar cubierta)	Comprimido n.º	Resultados
		2	Apenas unas pocas marcas en la cubierta y fallo del equipo
		3	Apenas unas pocas marcas en la cubierta y fallo del equipo

Ejemplo 10

Agentes gelificantes para prevenir la inyectabilidad de la composición farmacéutica (por ejemplo, comprimidos) cuando se funden o disuelven.

- 5 El objetivo de agregar agentes gelificantes a la composición farmacéutica es volverla más disuasiva a nivel físico, de forma que sea imposible inyectar comprimidos fundidos o disueltos (véase el protocolo de métodos de adulteración).

Se eligió utilizar acetaminofeno como sustancia medicamentosa modelo y se agregó 10 % (p/p) del agente gelificante en la composición farmacéutica, que se preparó tal como se describió en los Métodos anteriormente.

- 10 Para obtener una medición de cuán fácil es inyectar la composición farmacéutica fundida o disuelta que depende del agente gelificante que se ha elegido. La composición farmacéutica, por ejemplo, comprimido, en el cual se ha incorporada el agente gelificante se funde bajo una vela. Posteriormente se extrae 1 mL del líquido mediante una jeringa con un diámetro de aprox. 0.5 mm, y a continuación se extrae el líquido por presión/peso de la jeringa de aproximadamente 3 kg. El tiempo necesario para extraer el líquido por presión se mide ilustrando cuán difícil es inyectar la composición farmacéutica.

Composición	% p/p
Acetaminofeno	9,0
PoloXamer 188	4,5
PEO 200.000	76,5

Agente gelificante (véase la lista más 10 adelante)

Agente gelificante	Tiempo necesario para inyectar la disolución (s)
Eudragit L100-55	7,3
Goma guar 400	7,6
HPMC 100 000	13,7
Carboximetilcelulosa-Na	13,5
Gelcarin 379	25,4
Gelcarin 812	15,1
Goma gelan 400	25-35

- 15 Los resultados se muestran más atrás. Tal como se observa en la tabla, la goma gelan 400 y Gelcarin 379 son por lejos el agente gelificante más eficaz, seguidos por Gelcarin 812, HPMC 100 000 y Carboximetilcelulosa-Na. Eudragit L100-55 y goma guar 400 son agentes gelificantes menos adecuados.

Ejemplo 11

- 20 Plastificantes para potenciar las propiedades físicas de la construcción de cubierta I.

## ES 2 607 209 T3

La composición farmacéutica se produjo tal como se describe en los Métodos por medio de moldeado por inyección a gran escala con el objetivo de investigar las propiedades físicas de la composición de cubierta que comprende PLA con diferentes plastificantes para potenciar así la disuasión física. La disuasión física se evaluó al someter la composición farmacéutica, por ejemplo, comprimidos, a molienda en un molinillo de café Krupps. El método aplicado se describe en el protocolo sobre métodos de adulteración.

- 5 Composición de matriz % p/p:
- |                                    |      |
|------------------------------------|------|
| Pentahidrato de sulfato de morfina | 36,0 |
| PoloXamer 188                      | 12,2 |
| PEO 300.000                        | 16,0 |
| 10 PEO 200.000                     | 22,7 |
| Manitol                            | 3,0  |
| BHT                                | 0,1  |
| HPMC 100.000                       | 5    |
| Carragenano 379                    | 5    |
- 15 Los plastificantes aplicados y el contenido se indica más adelante. La composición de cubierta consiste en PLA y uno o más plastificantes.

No. de lote de material cubierta	PLA de (% p/p)	PEG 20000 (% p/p)	PEO 200000 (% p/p)	PEO 300000 (% p/p)	PEO 600000 (% p/p)
1049-090A	86	14			
1049-090B	86		14		
1049-090C	86	7	7		
1049-090D	86	5	9		
1049-090E	80	20			
1049-090F	93		7		
1049-090G	86			14	
1049-090H	86				14

Si evaluó si la composición de matriz se podría extraer o no de la cubierta. Los resultados se muestran a continuación:

Lote n.º	Molinillo de café Krups - Prueba 1		Molinillo de café Krups - 30 seg	
	1 comprimido	5 comprimidos	1 comprimido	5 comprimidos
Cubierta 2, espesor de pared 1,4-1,8 mm /1049-090 A	5 seg, cubierta triturada	9 seg, cubierta triturada	Todo en pequeñas partes	Todo en pequeñas partes
Cubierta 2, espesor de pared 1,4-1,8 mm /1049-090 A	3 seg, cubierta triturada	11 seg, cubierta triturada	Cubierta en polvo, pequeñas partes de matriz	Cubierta en polvo, partes pequeñas y grandes de matriz



ES 2 607 209 T3

Lote n.º	Molinillo de café Krups - Prueba 1		Molinillo de café Krups - 30 seg	
	1 comprimido	5 comprimidos	1 comprimido	5 comprimidos
Cubierta 2, espesor de pared 1,4-1,8 mm /1049-090 B	3 seg, cubierta triturada	7 seg, la cubierta no se desprendió	La cubierta y matriz en pequeñas partes	1 comprimido entero, un comprimido al que le faltaba media cubierta, un comprimido sin cubierta, 2 comprimidos en partes pequeñas y grandes
Cubierta 802 /1049-090 B	8 seg, la cubierta se desprendió	15 seg, dos comprimidos enteros, tres comprimidos en partes	Todo en pequeñas partes	Partes grandes de cubierta, matriz en pequeñas partes
Cubierta 802 / 1049-090 B	15 seg, la cubierta se desprendió	15 seg, cuatro comprimidos entero, un comprimido en partes	Partes grandes de cubierta, matriz en partes pequeñas	Partes grandes de cubierta, matriz en partes pequeñas
Cubierta 2, espesor de pared 1,4-1,8 mm /1049-090 C	4 seg, la cubierta se desprendió	7 seg, tres comprimidos entero y dos sin cubierta	Todo en pequeñas partes	No evaluado
Cubierta 2, espesor de pared 1,4-1,8 mm /1049-090 C	15 seg, se desprendió media cubierta	12 seg, tres comprimidos entero pero el molinillo de rompió	partes pequeñas y grandes	Partes grandes, la tapa del molinillo se rompió

Ejemplo 12

Naltrexona

Composición de matriz (placebo)		% p/p
5	PEO 200.000	43,7 %
	PEO 300.000	31,0 %
	Poloxamer 188	12,2 %
	Manitol	3,0 %
	HPMC 100.000	5,0 %
10	Carragenano 379	5,0 %
	BHT	0,1 %
Composición de cubierta		% p/p
	Ácido poliláctico	100 %

El peso total del comprimido fue de aproximadamente 925 mg

- 15 El ácido poliláctico se moldeó por inyección en un Haake Minijet (Haake MiniJet II, Thermo Electron, Karlsruhe, Alemania) tal como se describe en los Métodos. Se preparó un núcleo interno relleno con aproximadamente 25 mg de clorhidrato de naltrexona y se cerró en ambos extremos con la composición de cubierta mencionada anteriormente. El núcleo interno es un cilindro que tiene un tamaño de L = 8 mm X W = 4,26 mm X H = 2,49 mm. El núcleo interno se colocó en la cavidad de una cubierta más grande 2 (L: 20 mm; W: 6 mm; H: 6 mm) con la misma composición de cubierta y la cavidad de la cubierta grande se relleno con composición de matriz placebo tal como se describe en los Métodos.
- 20

Las pruebas de disolución de naltrexona se llevaron a cabo según USP 30, NF 25, (711). Aparato 2 (método de paleta). El medio de disolución consistió en disolución tampón fosfato pH 6,8. El volumen del medio de disolución fue

de 500 ml y la velocidad de rotación de las paletas fue de 50 rpm a lo largo de la pasada de disolución. La temperatura fue de 37 °C. Se extrajeron muestras en intervalos de tiempo adecuados y se analizaron para determinar el contenido de sustancia medicamentosa activa mediante el detector de UV HPLC. Los comprimidos intactos n=2 y comprimidos molidos en un molinillo de café, Krups GVX242 (n=2) se analizaron en disolución.

- 5 La cantidad de naltrexona se determinó mediante un método USP modificado. La técnica fue cromatografía de fase inversa, utilizando una columna Supelco Ascentis Express C18 2,7µm 4,6\*100mm. La fase móvil consistió en 1,08 g de 1-octanosulfonato de sodio, 23,8 g de acetato de sodio, 1 ml de trietilamina, 450 ml de metanol y aproximadamente 550 ml de agua. La configuración para HPLC fue la siguiente: Isocrático, temperatura de columna 30 °C flujo 0,6 ml/min, detección HPLC-UV at 280 nm, volumen de inyección 20 µl con a tiempo de pasada de 6 minutos.

Durante la molienda, descrita anteriormente, parte de la naltrexona se derramó lo cual explica que se haya encontrado una cantidad menor que 25 mg (es decir, el 100 %) que fue la que se rellenó en el núcleo interno pequeño, véanse los resultados a continuación.

Muestra		0,2 horas	0,5 horas	0,8 horas	1,5 horas	20 horas	30 horas
1	Intacta	ND	ND	ND	ND	ND	ND
2	Intacta	ND	ND	ND	ND	ND	ND
1	Molida	34,1%	36,3%	36,6%	37,4%	39,0%	34,9%
2	Molida	31,5%	34,2%	34,7%	34,9%	37,1%	35,9%

ND= no detectable

## REIVINDICACIONES

1. Una cubierta para una composición farmacéutica resistente al abuso, resistente a la adulteración física, comprendiendo la cubierta una pared de cubierta externa que tiene una superficie interna y externa, extendiéndose la cubierta desde un primer extremo hasta un segundo extremo, teniendo la pared de cubierta externa una primera  
5  
abertura en el primer extremo y una segunda abertura en el segundo extremo, teniendo la primera y segunda aberturas un área en el intervalo de alrededor de 1 mm<sup>2</sup> a alrededor de 100 mm<sup>2</sup>, donde la pared de cubierta externa tiene un espesor máximo de al menos 1,3 mm y la cubierta tiene una longitud en el intervalo de 4 mm a 20 mm, la superficie de cubierta externa es una superficie de doble curvatura y la cubierta se hace con un material que comprende uno o más polímeros que incluyen uno o más polímeros basados en almidón, uno o más polímeros  
10  
basados en celulosa, uno o más polímeros sintéticos, uno o más polímeros biodegradables o una combinación de estos.
2. Una cubierta según la reivindicación 1, donde la cubierta comprende uno o más elementos de refuerzo que se extienden desde la superficie interna de la pared de cubierta externa.
3. Una cubierta según cualesquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la cubierta define una cavidad que se extiende desde el primer extremo hasta el segundo extremo.  
15
4. Una cubierta según cualesquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la superficie externa de la cubierta tiene una sección transversal elíptica perpendicular con respecto al primer eje desde el primer extremo hasta el segundo extremo.
5. Una cubierta según cualesquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la superficie externa de la cubierta forma un arco, tal como un arco circular, desde el primer extremo hasta el segundo extremo en una sección transversal a lo largo de un primer eje desde el primer extremo hasta el segundo extremo.  
20
6. Una cubierta según cualesquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la cubierta se hace con un material que comprende ácido poliláctico, tal como al menos 50 % p/p de ácido poliláctico, más preferentemente al menos 60 % p/p, incluso más preferentemente al menos 70 % p/p, más preferentemente aún al menos 80 % p/p, tal como al menos 85 % p/p, por ejemplo 86 % p/p de ácido poliláctico.  
25
7. Una cubierta de acuerdo con cualesquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la cubierta se hace con un material que comprende uno o más de los siguientes polímeros: etilcelulosa grado 20 y 100, Cornpack200, policaprolactona, PEO 7000000 y/o polihidroxibuturato.
8. Una composición farmacéutica que comprende una cubierta según cualesquiera de las reivindicaciones precedentes y una composición de matriz al menos parcialmente alojada en una cavidad de la cubierta.  
30
9. Una composición farmacéutica según la reivindicación 8, donde la cubierta constituye al menos el 40 % v/v de la composición farmacéutica.
10. Una composición farmacéutica según cualesquiera de las reivindicaciones 8-9, siendo la composición farmacéutica resistente a abuso según al menos uno de una prueba de mascado, una prueba de calentamiento, una prueba de congelamiento, una prueba de reducción de tamaño de partícula, una prueba de inhalación, una prueba de extracción y una prueba de inyección.  
35
11. Método para evaluar la resistencia al abuso de composiciones farmacéuticas según cualesquiera de las reivindicaciones 8-10, comprendiendo el método llevar a cabo al menos una prueba que comprende una o más de una prueba de mascado, una prueba de reducción de tamaño de partícula, una prueba de calentamiento, una prueba de congelamiento, una prueba de inhalación, una prueba de extracción y una prueba de inyección, comprendiendo el método además evaluar la resistencia al abuso de la composición farmacéutica.  
40
12. Un método según la reivindicación 11, donde la prueba de mascado comprende
- mascar una composición farmacéutica en un aparato de masticación durante al menos 44 masticaciones, tal como durante al menos 220 masticaciones;
- 45
- llevar a cabo una prueba de disolución y/o medir la distribución del tamaño de partícula en la composición farmacéutica mascada; y
- evaluar la resistencia al abuso de la composición farmacéutica en función del resultado de la prueba de disolución y/o la distribución del tamaño de partícula.
13. Un método según cualesquiera de las reivindicaciones 11-12, donde la prueba de reducción de tamaño de partícula comprende  
50
- tratar mecánicamente una composición farmacéutica con un equipo de prueba, tal como un mortero y maja, un martillo, un rallador, un triturador de alimentos y/o un molinillo de café;

llevar a cabo una prueba de disolución y/o medir la distribución del tamaño de partícula en la composición farmacéutica tratada; y

evaluar la resistencia al abuso de la composición farmacéutica en función de la prueba de disolución y/o la distribución del tamaño de partícula.

5 14. Un método según cualesquiera de las reivindicaciones 11-13, donde la prueba de calentamiento comprende

calentar una composición farmacéutica;

llevar a cabo una prueba de disolución y/o medir la distribución del tamaño de partícula en la composición farmacéutica calentada; y

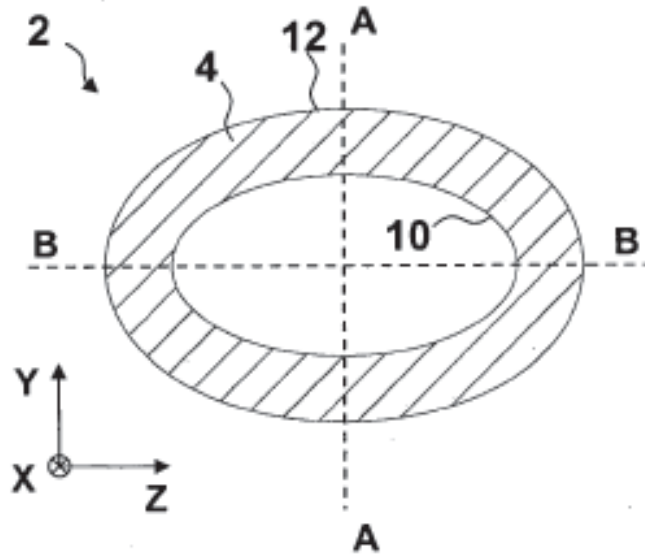
10 evaluar la resistencia al abuso de la composición farmacéutica en función de la prueba de disolución y/o la distribución del tamaño de partícula.

15. Un método según cualesquiera de las reivindicaciones 11-14, donde la prueba de congelamiento comprende

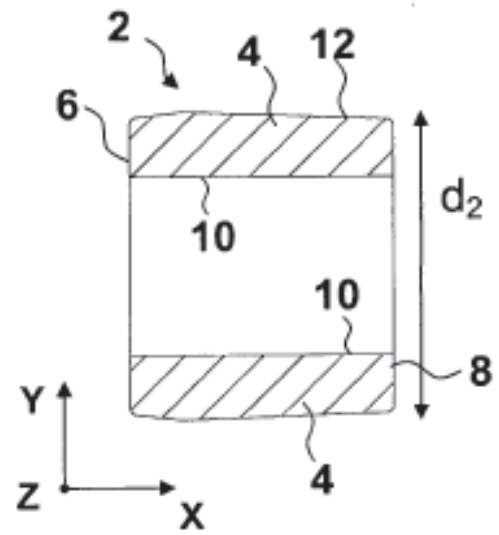
congelar una composición farmacéutica;

llevar a cabo una prueba de disolución y/o medir la distribución del tamaño de partícula en la composición farmacéutica congelada; y

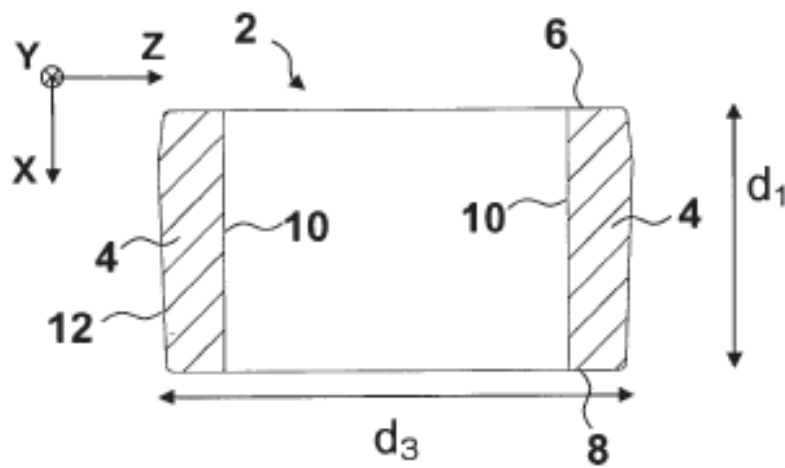
15 evaluar la resistencia al abuso de la composición farmacéutica en función de la prueba de disolución y/o la distribución del tamaño de partícula.



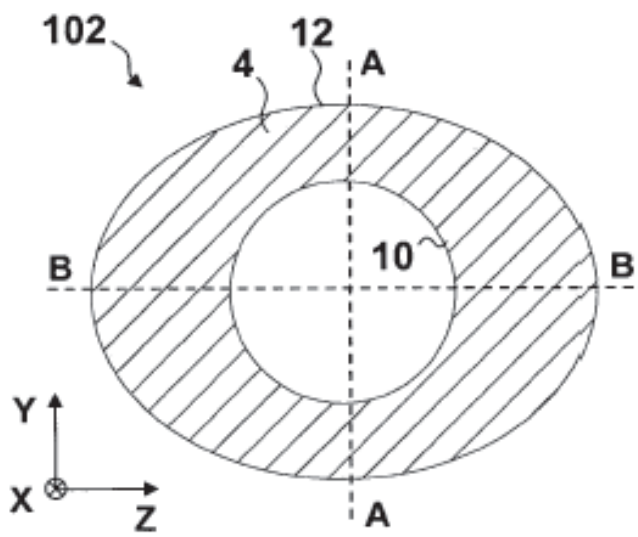
**Fig. 1A**



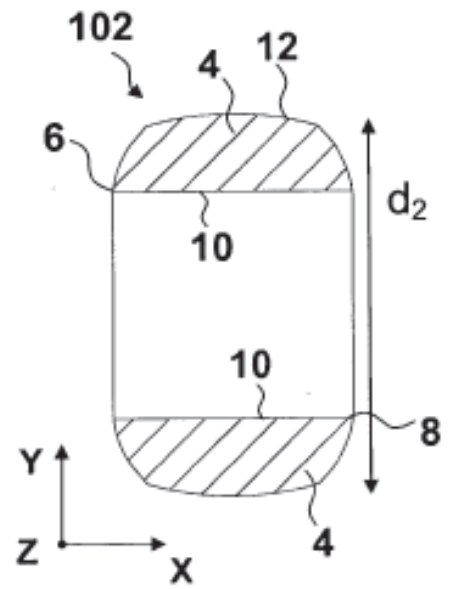
**Fig. 1B**



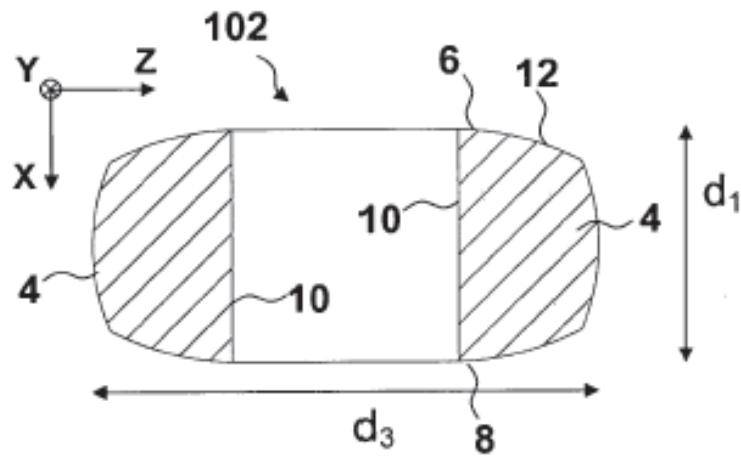
**Fig. 1C**



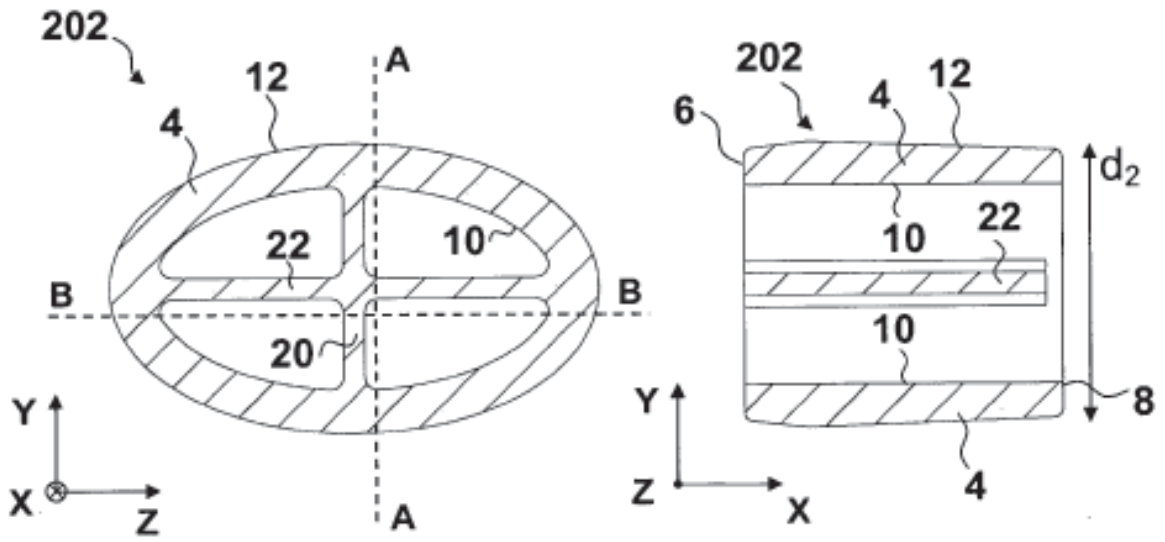
**Fig. 2A**



**Fig. 2B**

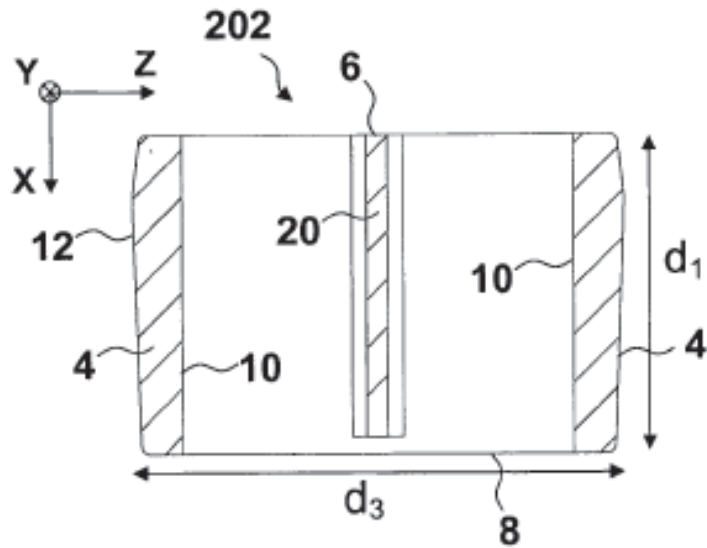


**Fig. 2C**

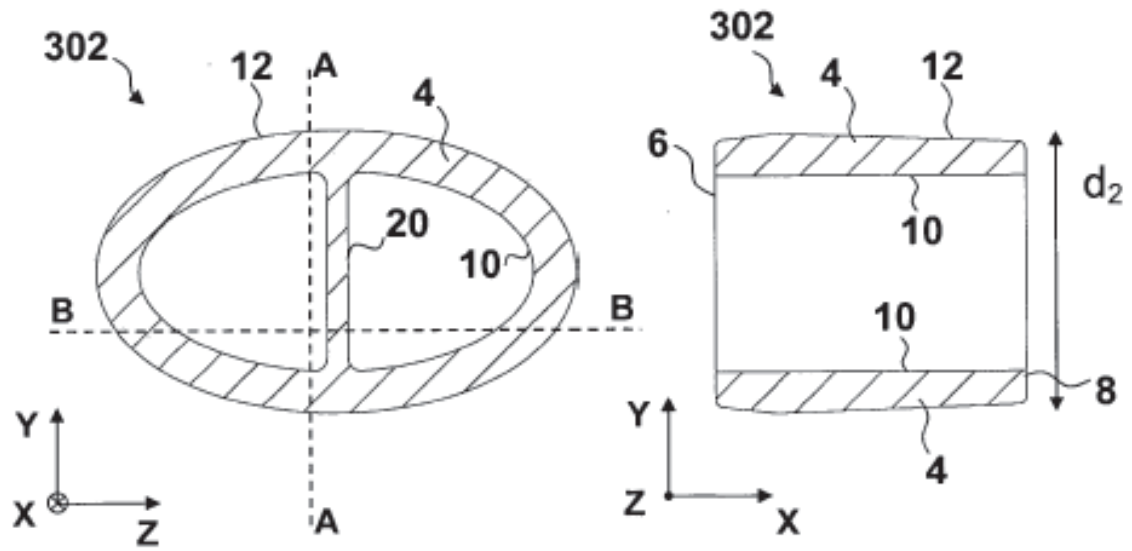


**Fig. 3A**

**Fig. 3B**

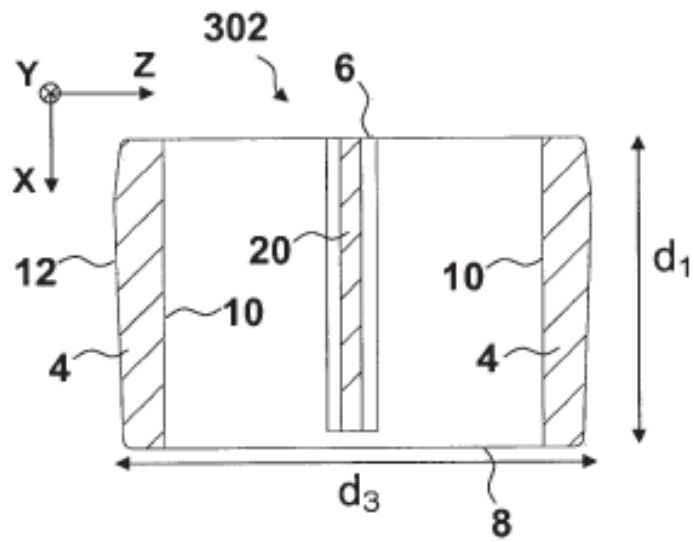


**Fig. 3C**



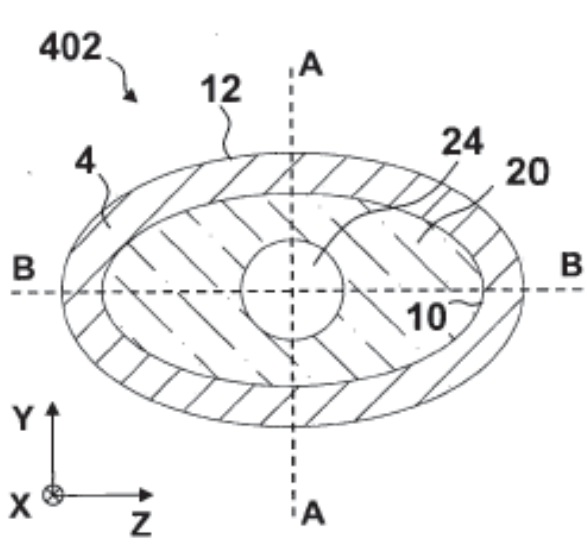
**Fig. 4A**

**Fig. 4B**

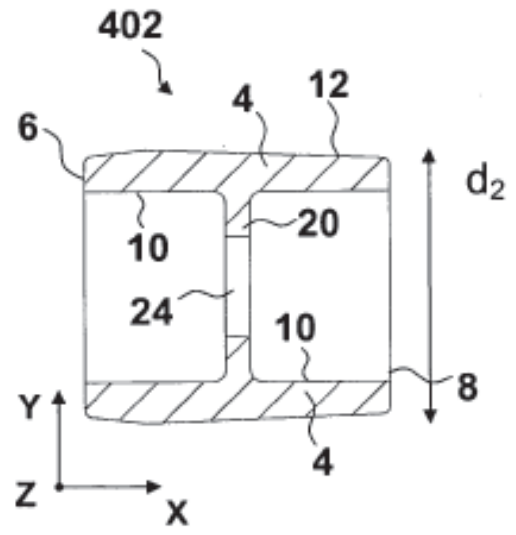


**Fig. 4C**

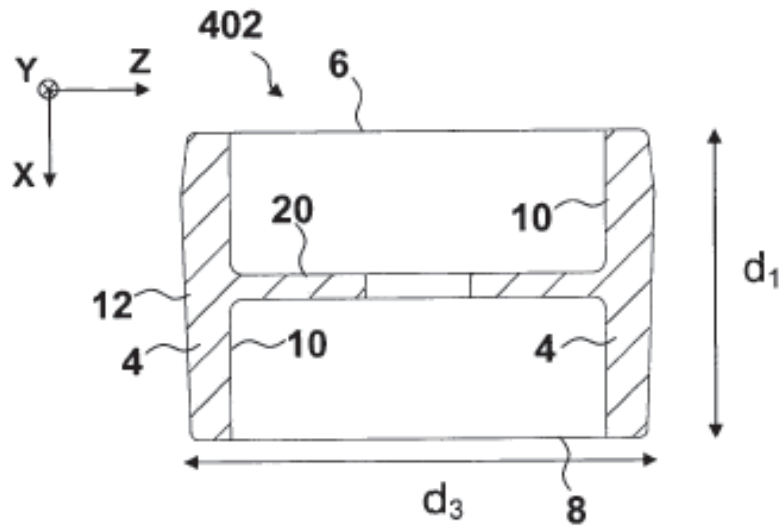




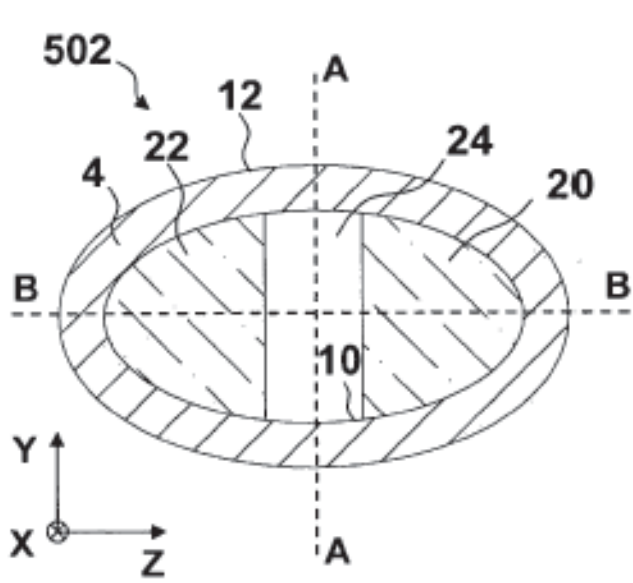
**Fig. 5A**



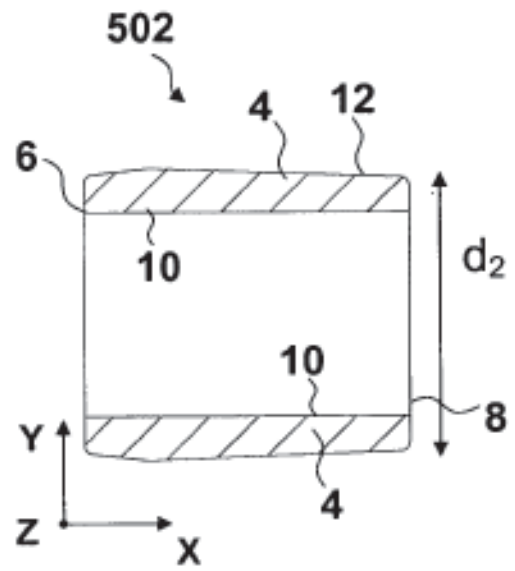
**Fig. 5B**



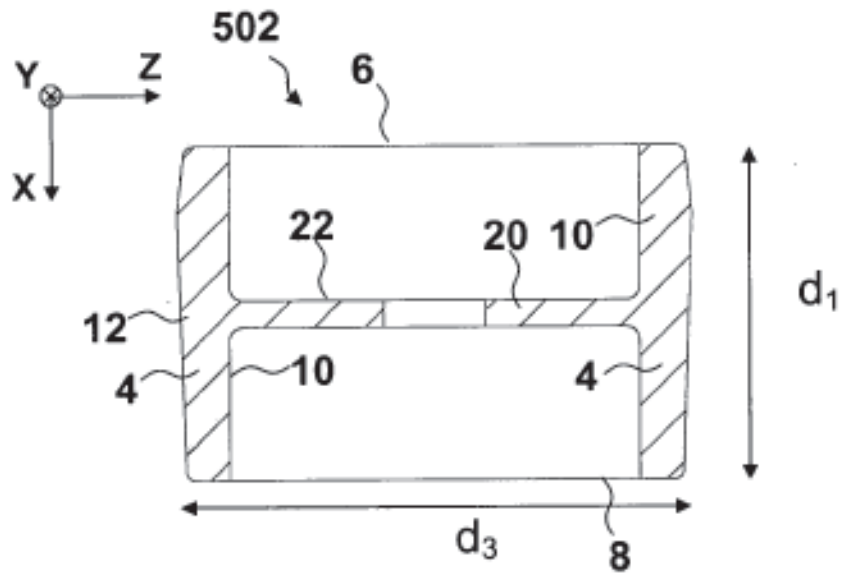
**Fig. 5C**



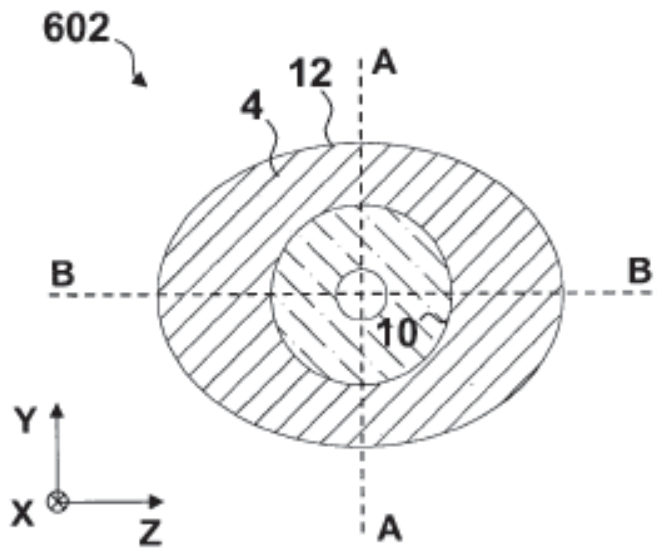
**Fig. 6A**



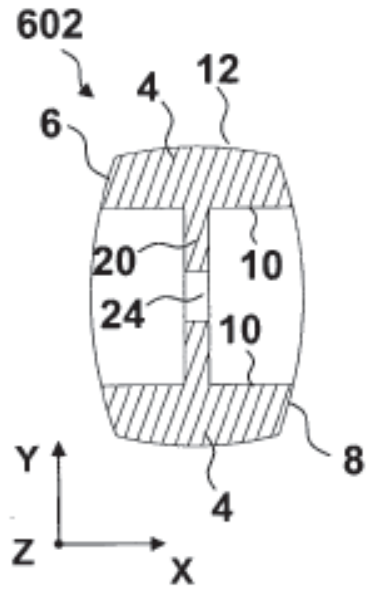
**Fig. 6B**



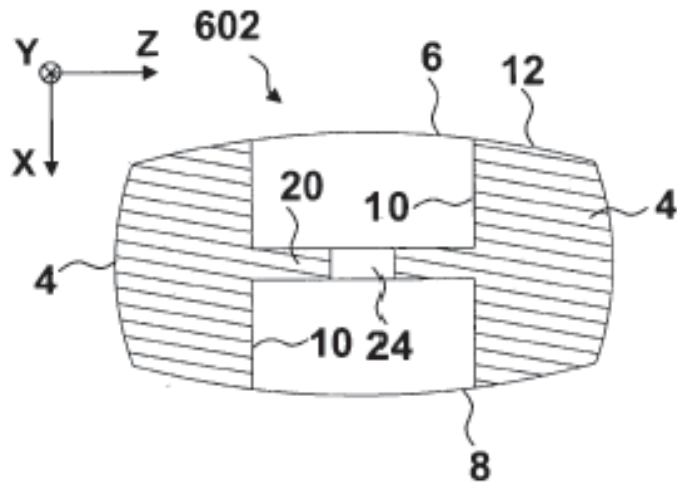
**Fig. 6C**



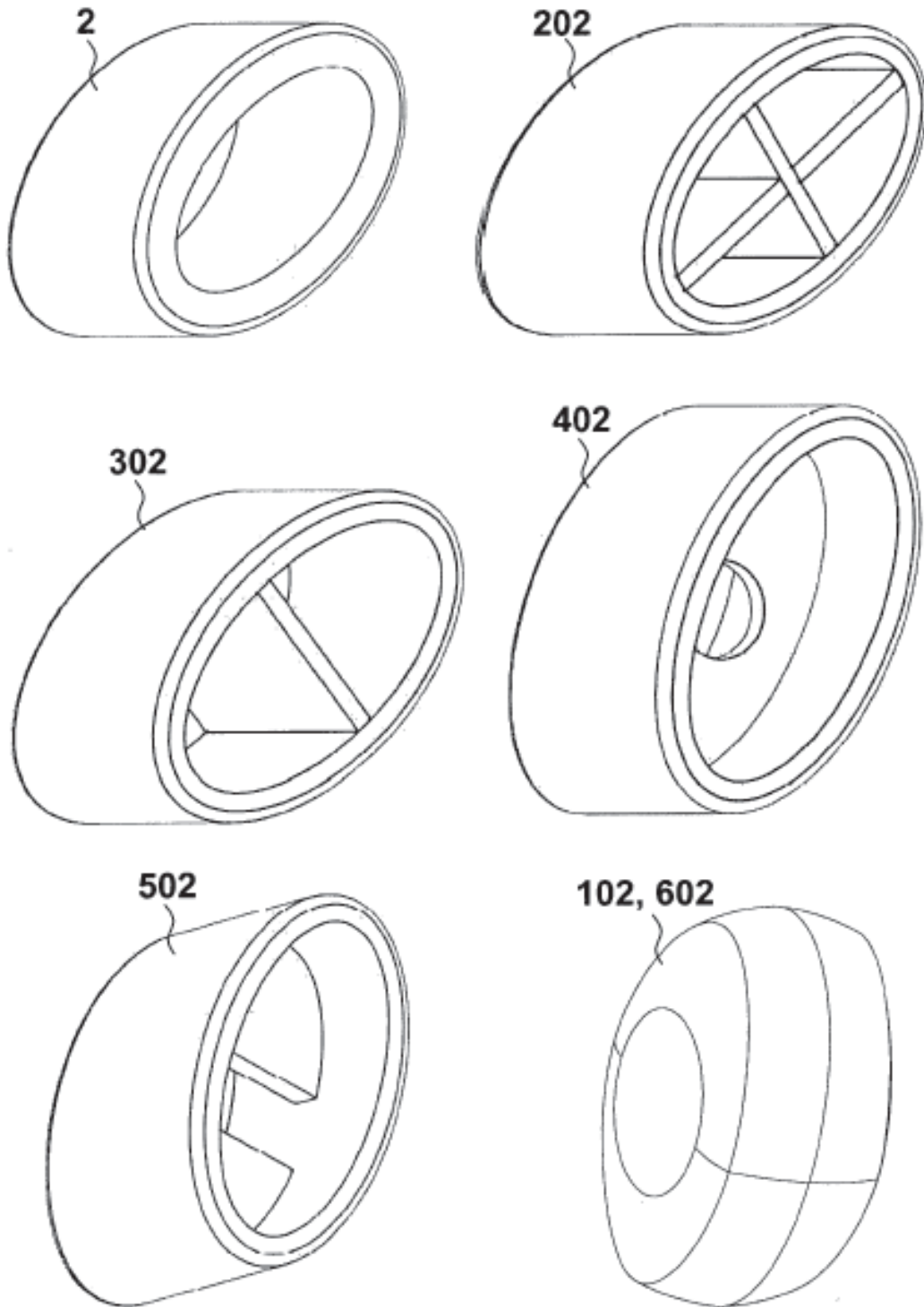
**Fig. 7A**



**Fig. 7B**



**Fig. 7C**



**Fig. 8**

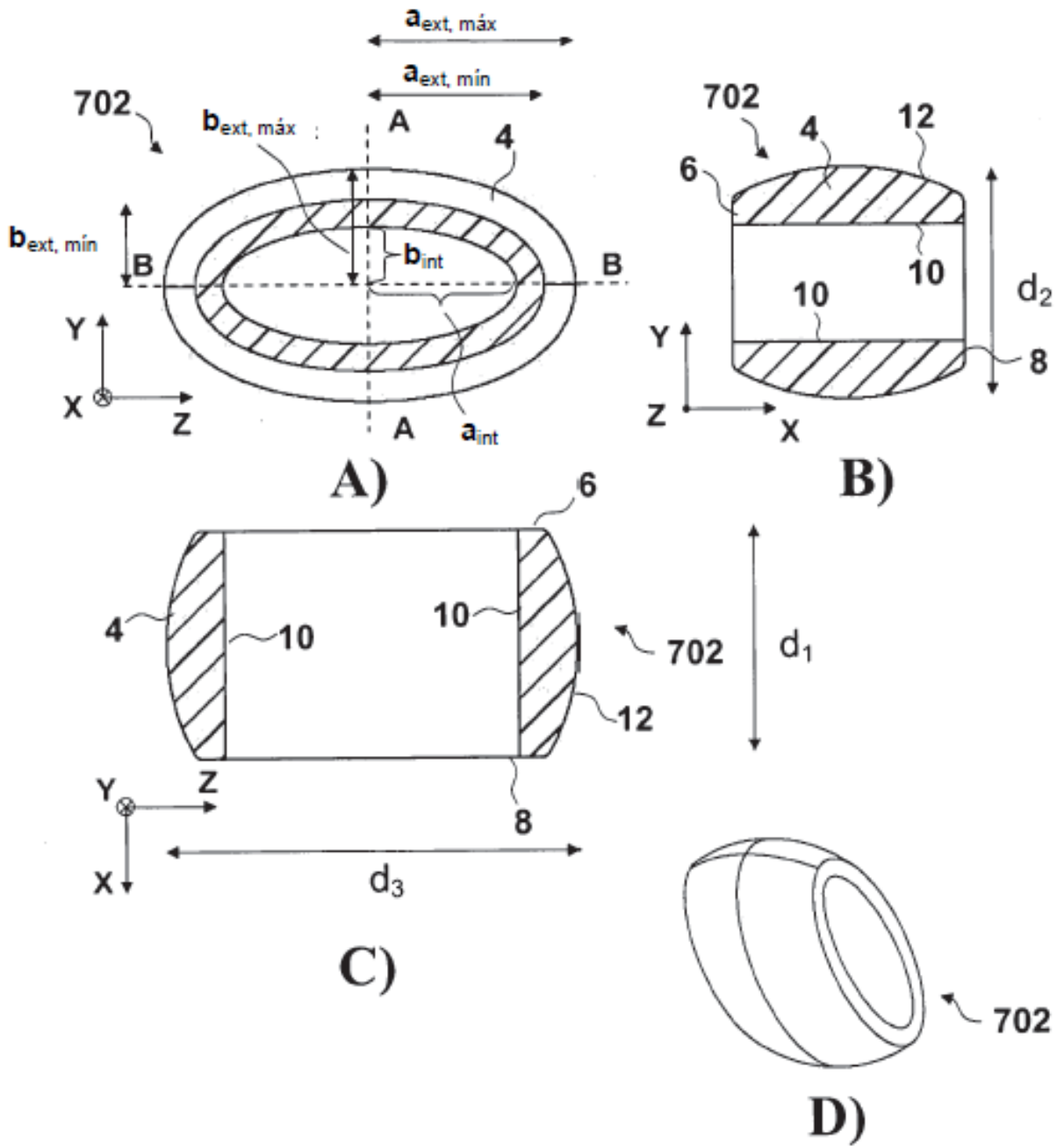
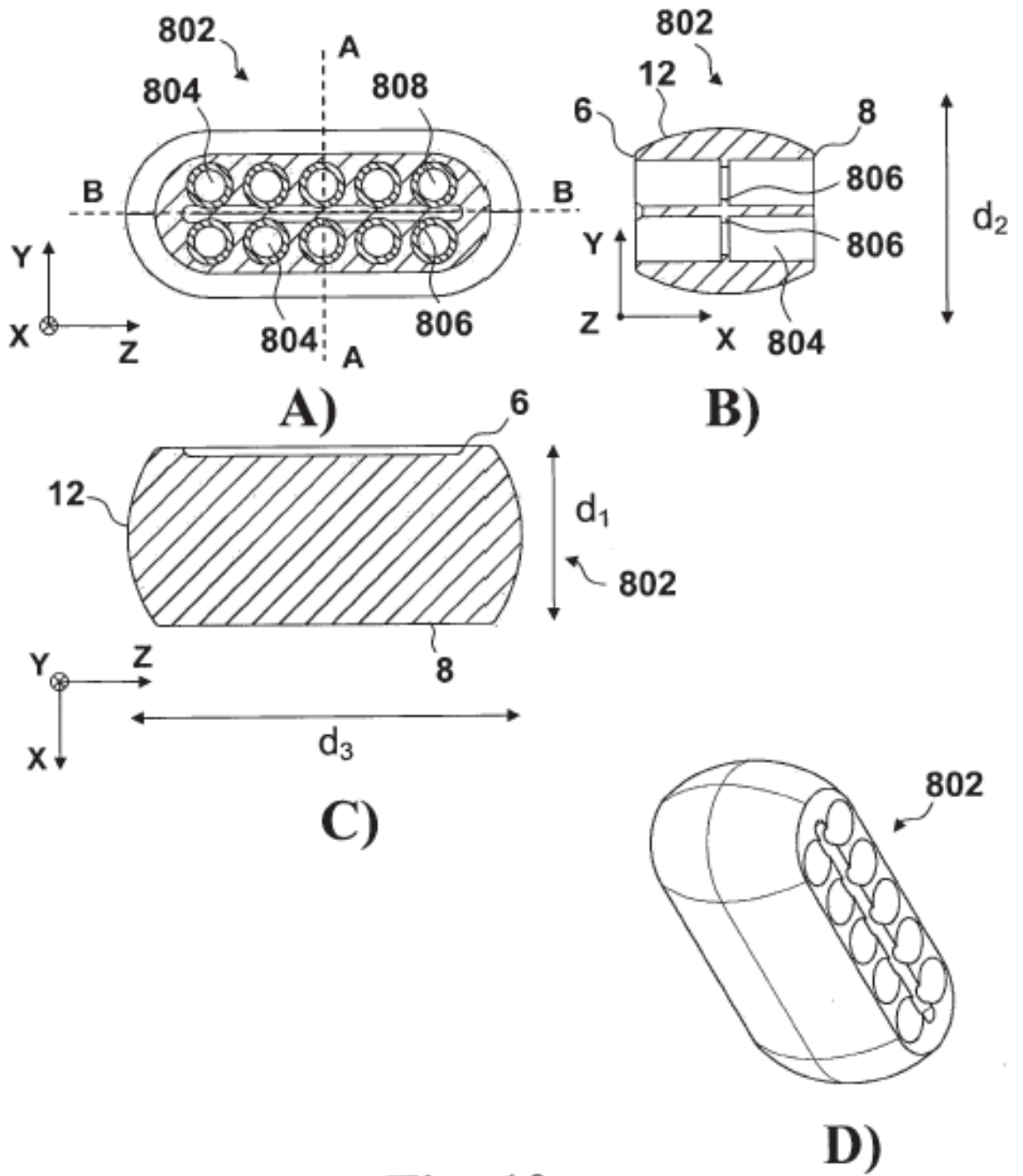
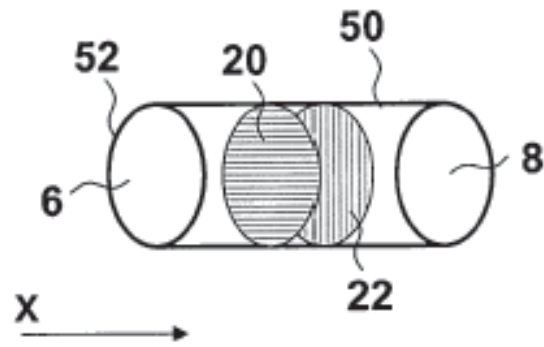


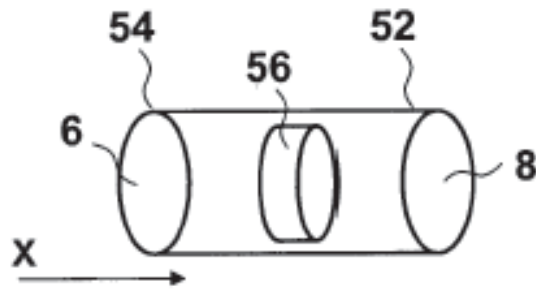
Fig. 9



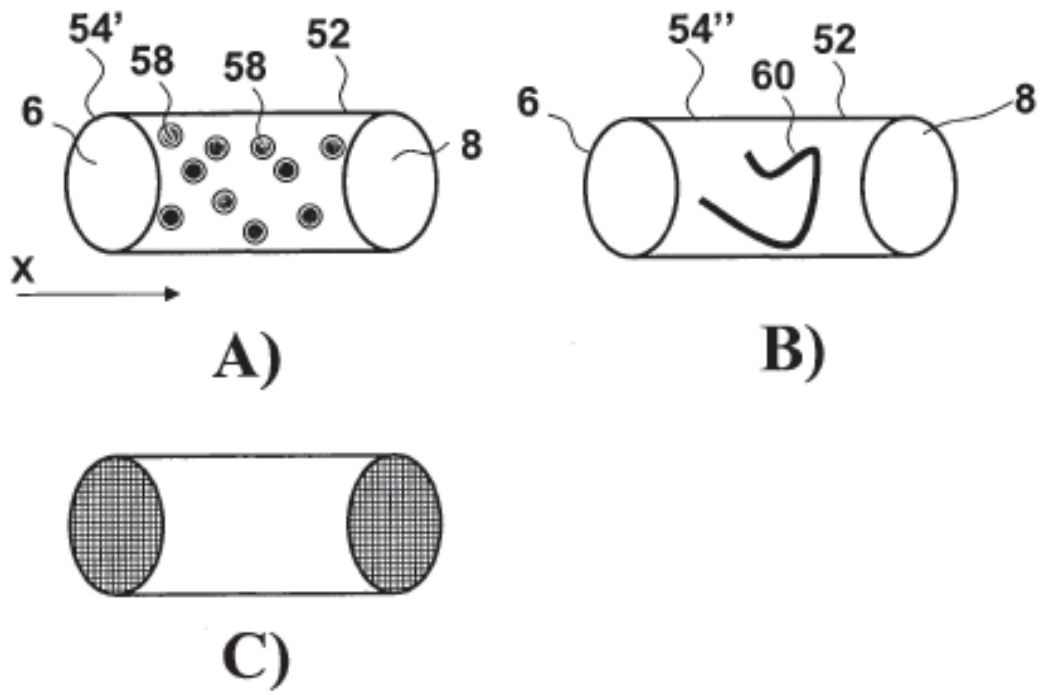
**Fig. 10**



**Fig. 11**

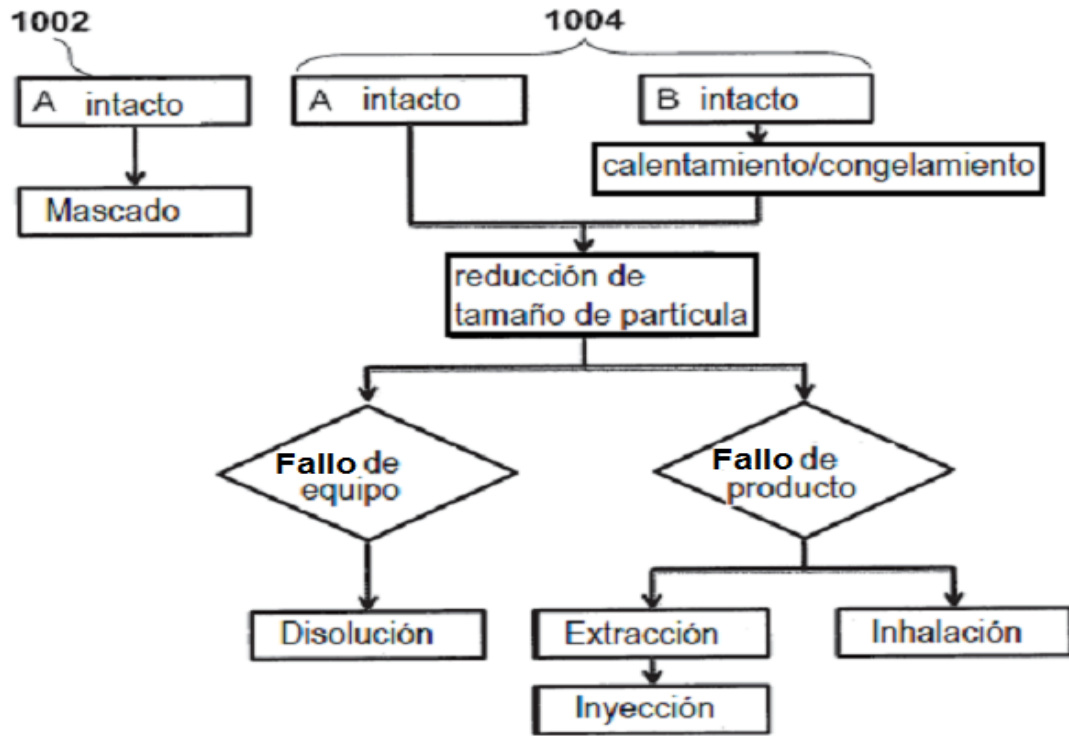


**Fig. 12**

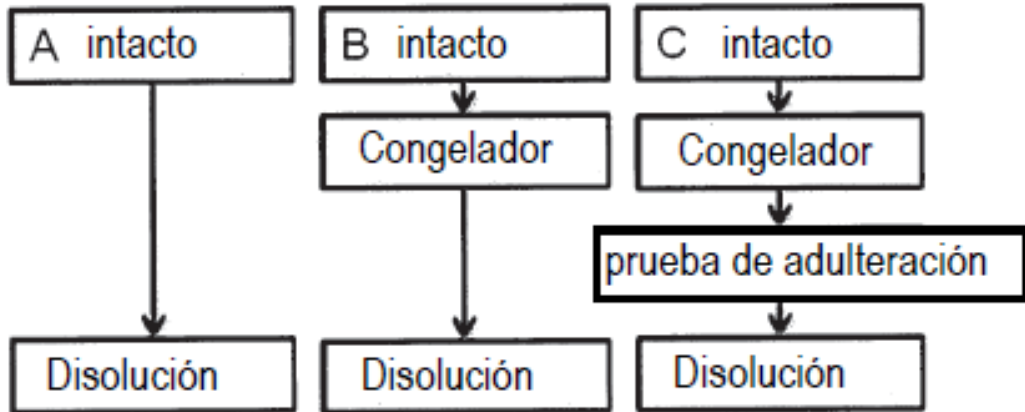


**Fig. 13**

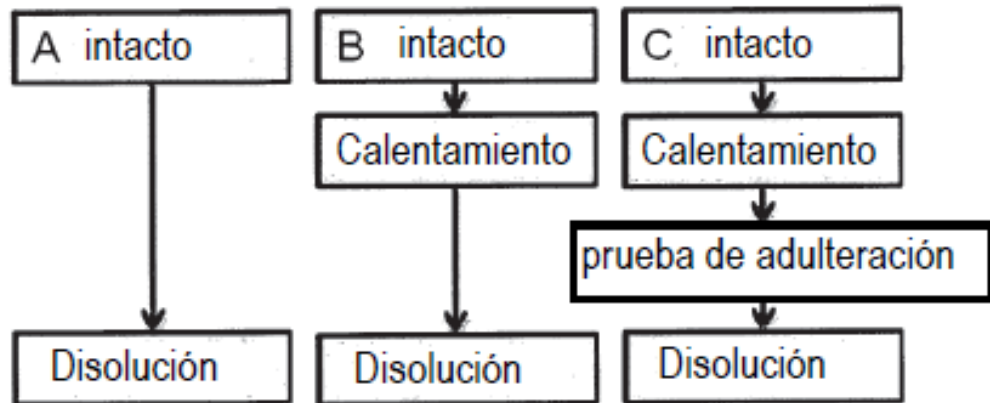




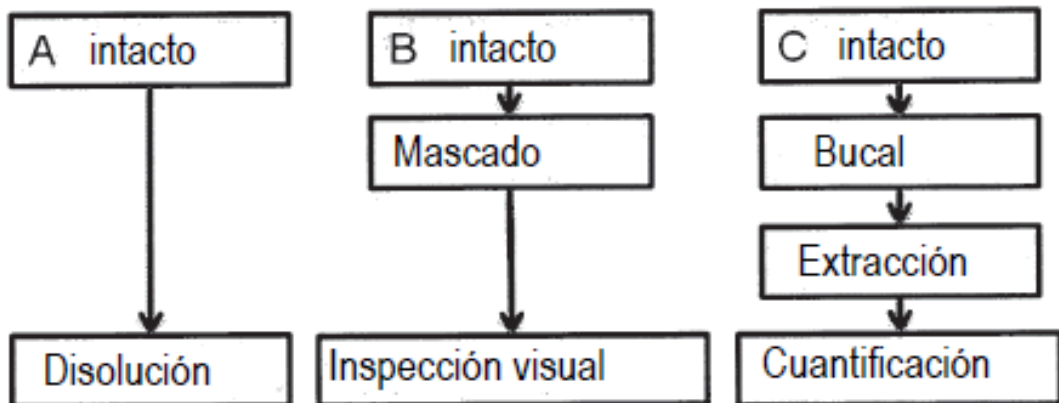
**Fig. 14**



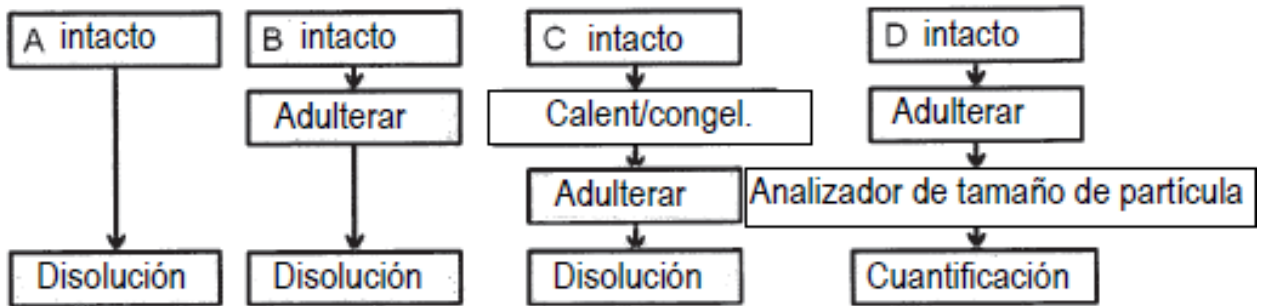
**Fig. 15**



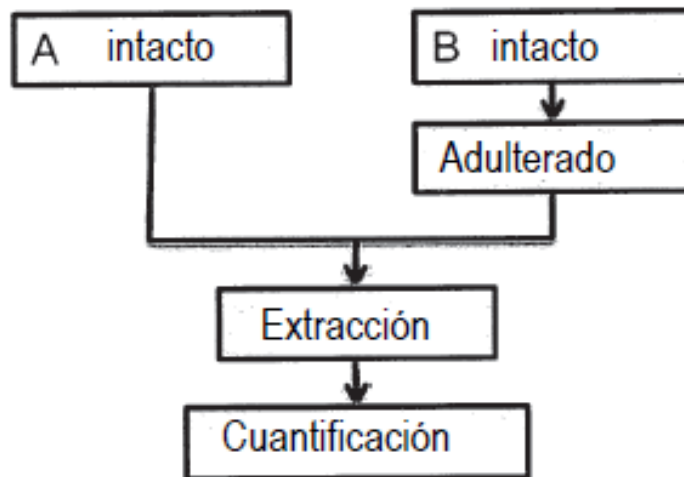
**Fig. 16**



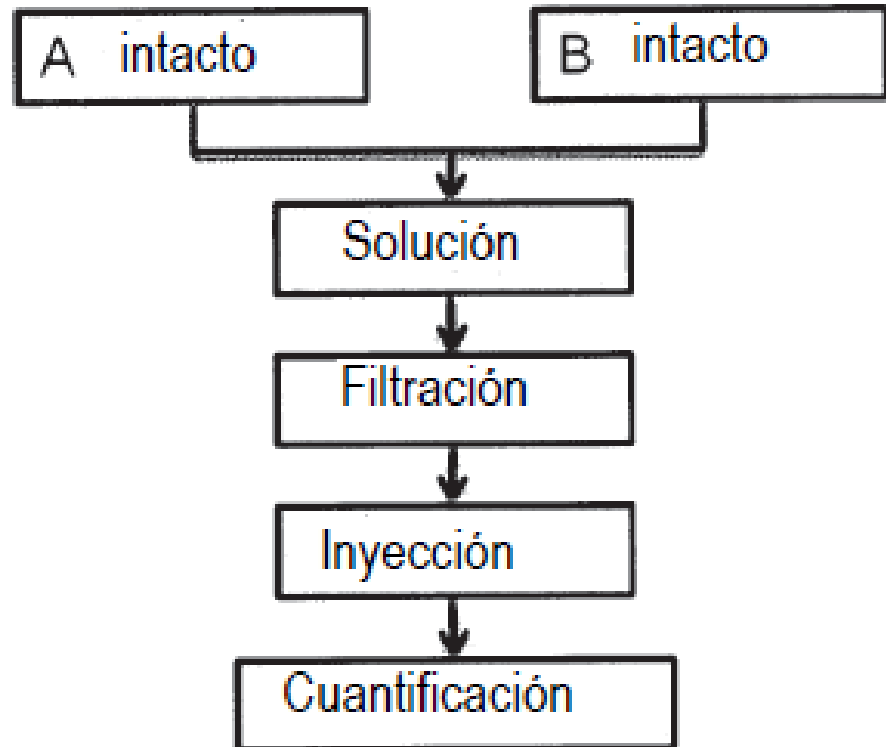
**Fig. 17**



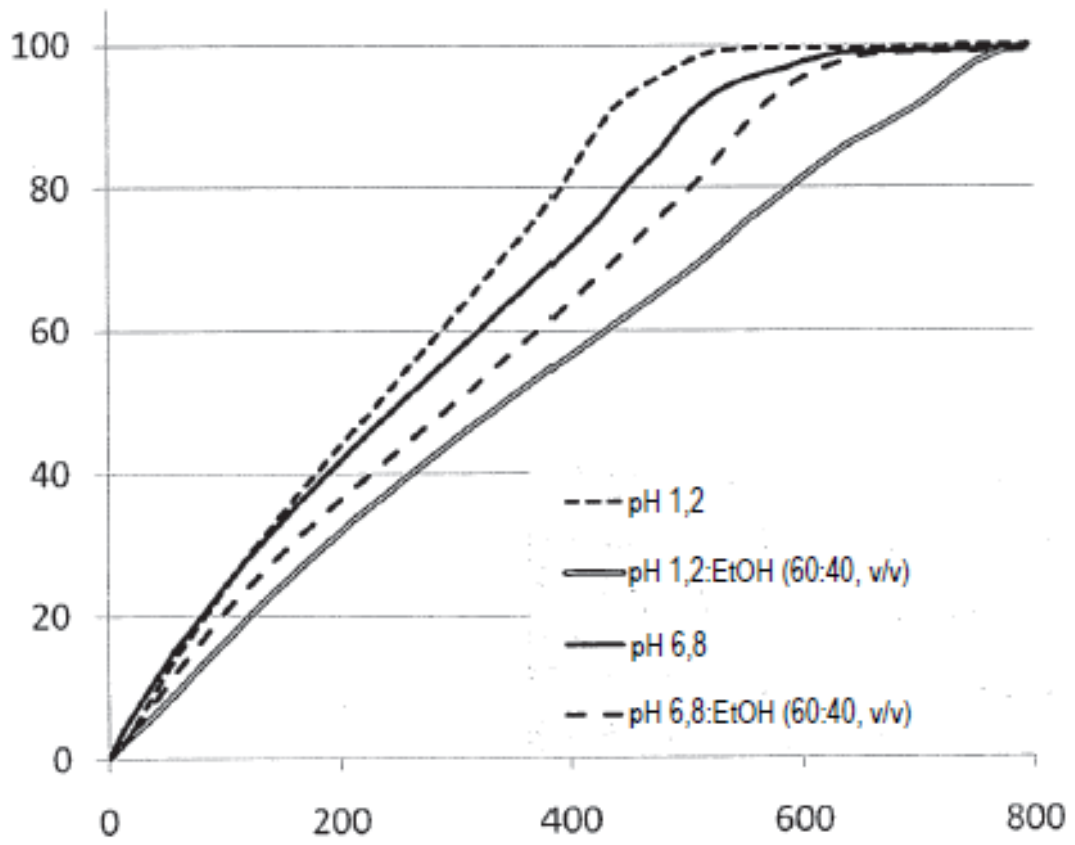
**Fig. 18**



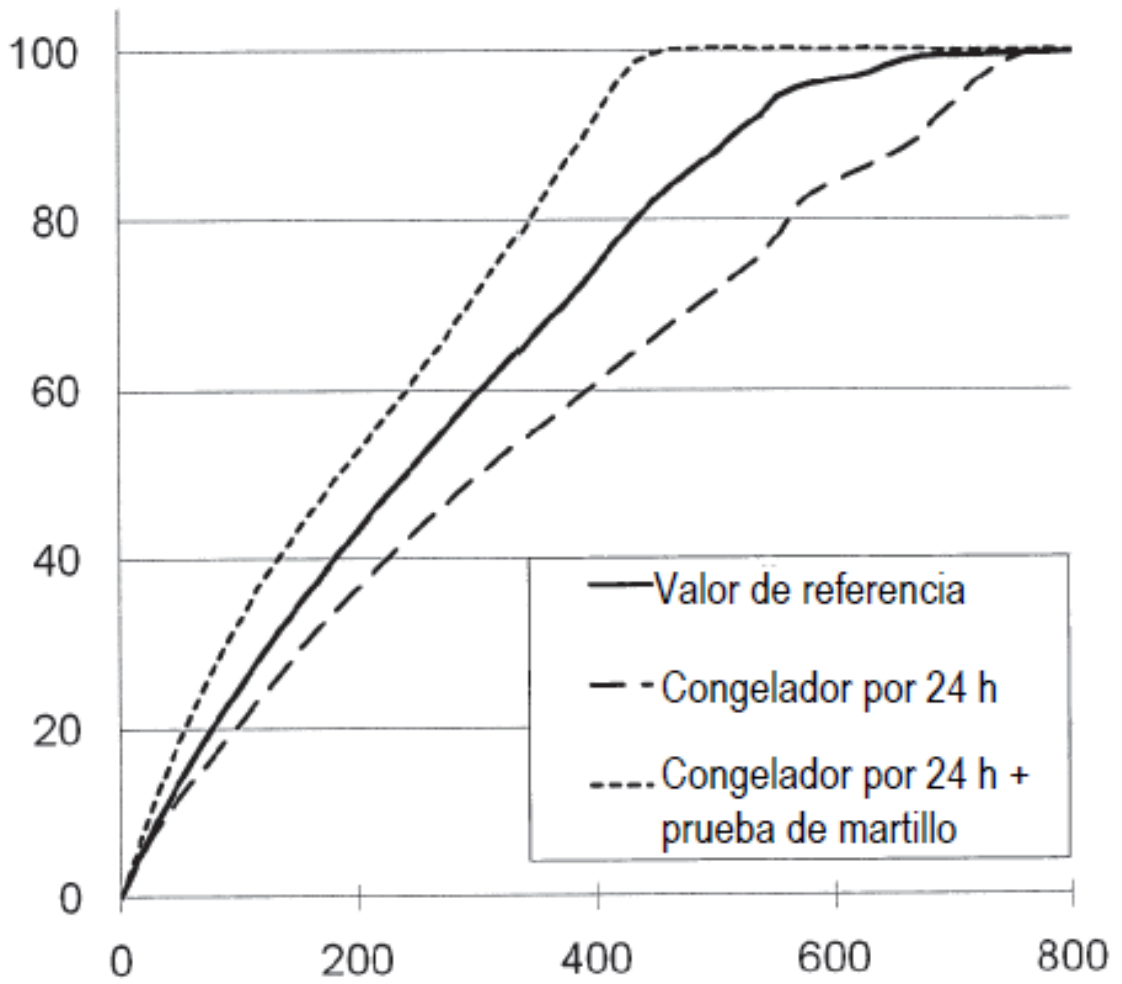
**Fig. 19**



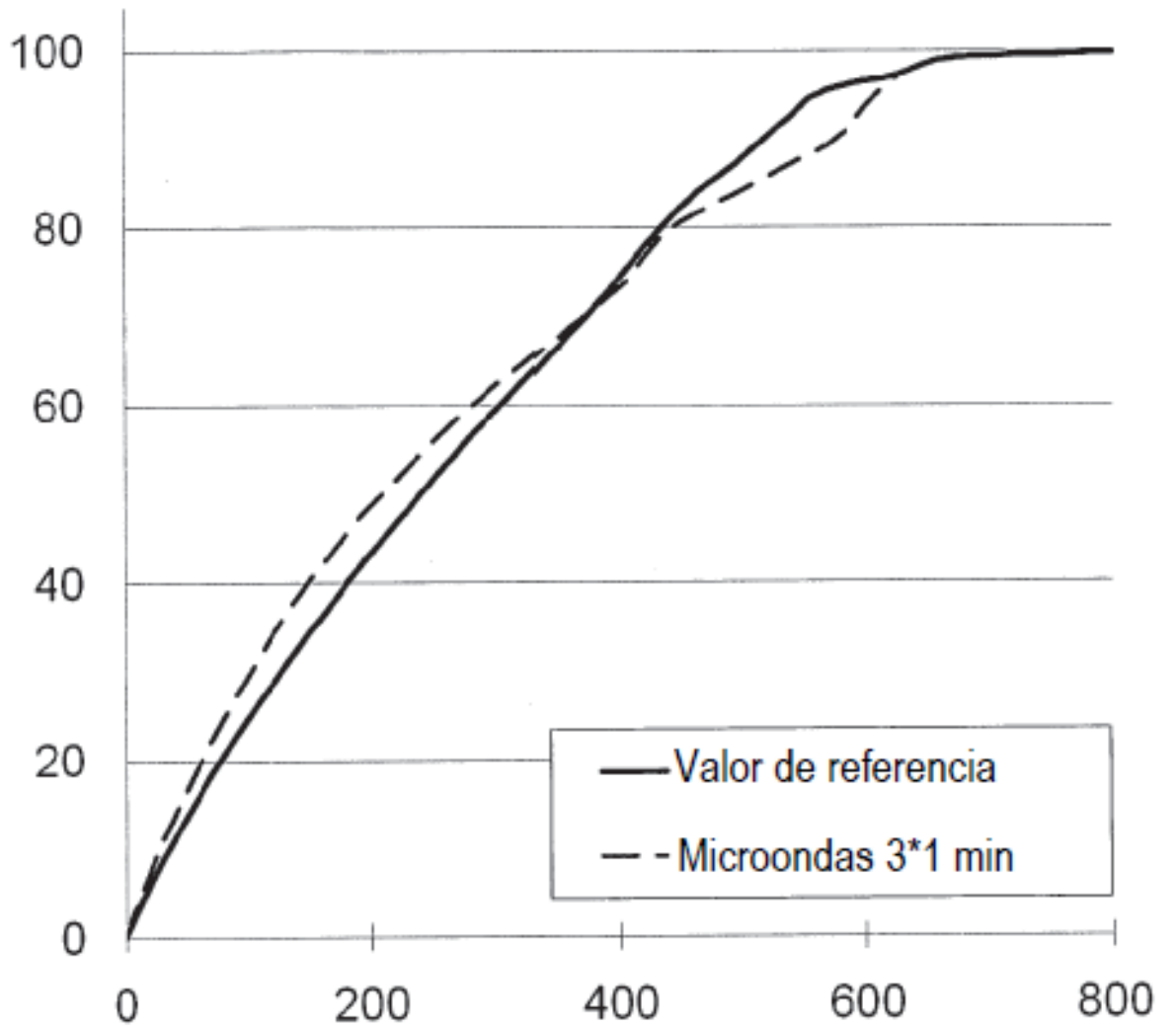
**Fig. 20**



**Fig. 21**

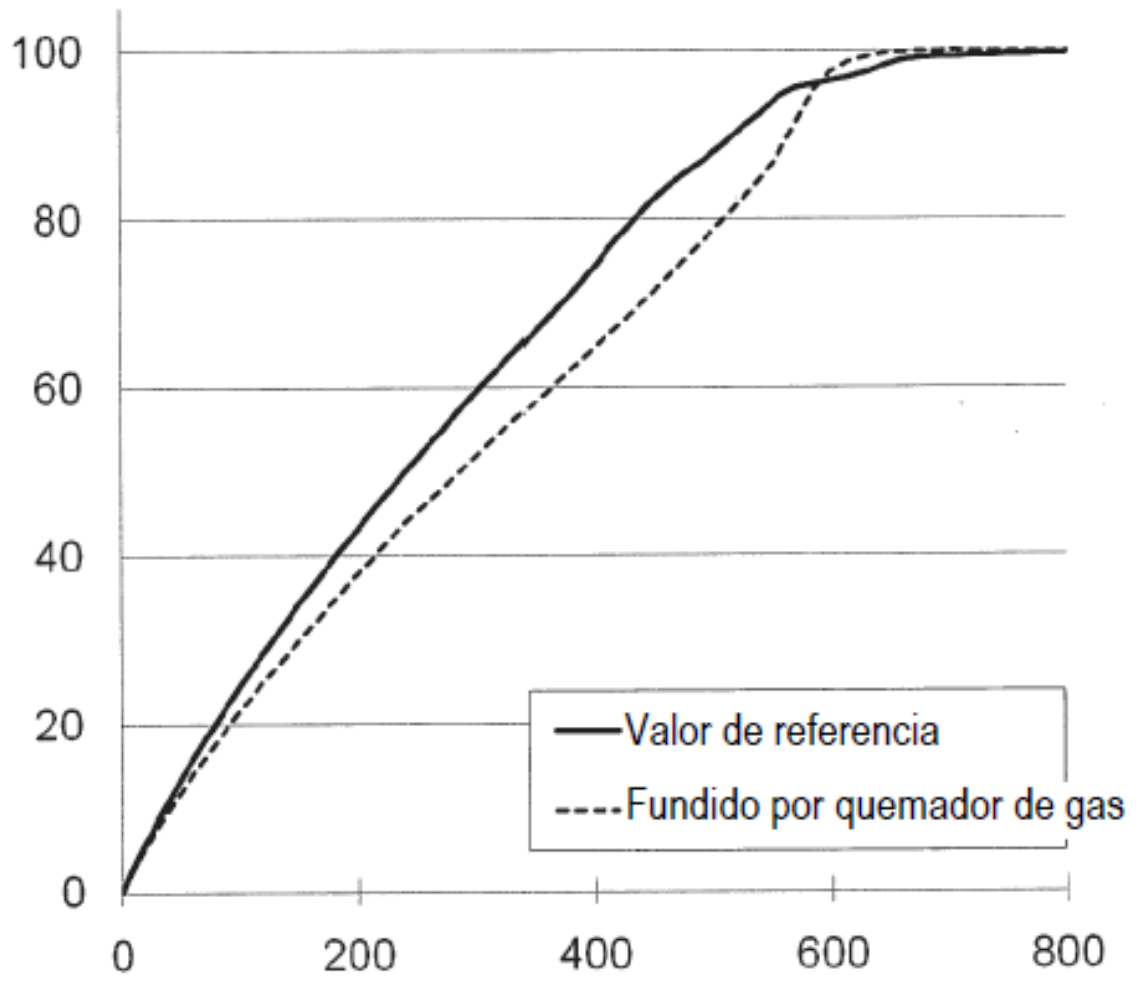


**Fig. 22**

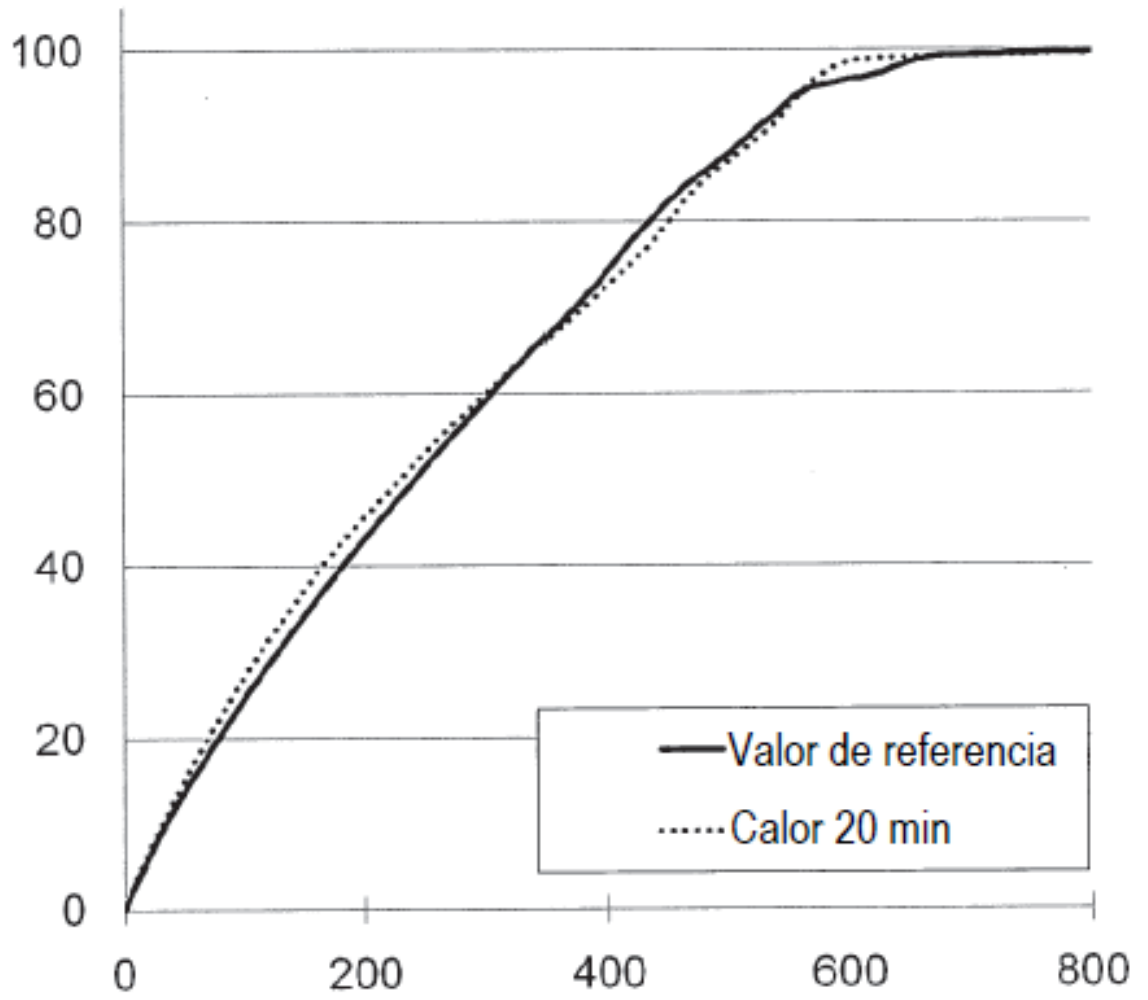


**Fig. 23**

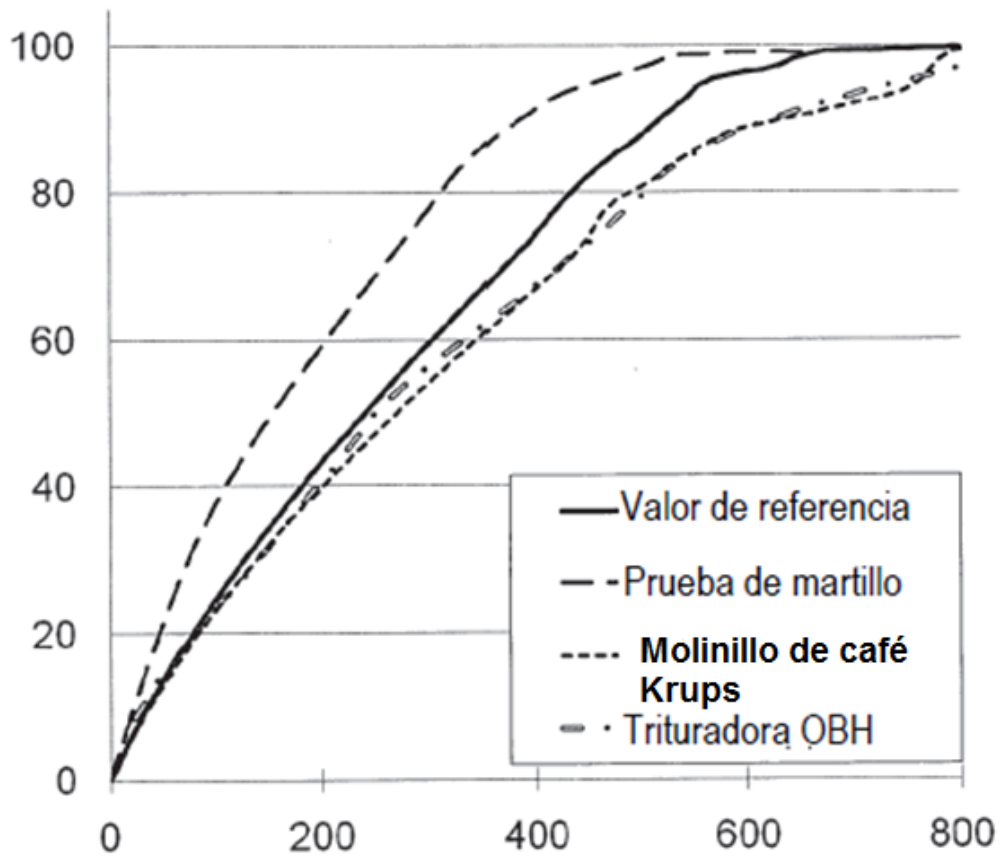




**Fig. 24**



**Fig. 25**



**Fig. 26**