

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 611 794**

51 Int. Cl.:

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.03.2008 PCT/US2008/003598**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.03.2009 WO09035474**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.03.2008 E 08742137 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.08.2016 EP 2200593**

54 Título: **Formulación de medicamentos resistentes al abuso**

30 Prioridad:

13.09.2007 US 900851
14.09.2007 WO PCT/US2007/020041
12.03.2008 US 75543

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.05.2017

73 Titular/es:

CIMA LABS INC. (100.0%)
7325 Aspen Lane
Brooklyn Park, MN 55428, US

72 Inventor/es:

HABIB, WALID;
HAMED, EHAB y
VEGA ZEPEDA, MANUEL A.

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 611 794 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).

Formulación de medicamentos resistentes al abuso**Descripción**

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 [0001] Ciertos medicamentos (referidos aquí como ingredientes activos o "API"), tales como, por ejemplo, la oxycodona de opioides, se administran a pacientes para reducir el dolor. El tratamiento exitoso del dolor en muchos de estos pacientes requiere el mantenimiento de ciertos niveles sanguíneos del opioide durante todo el día. Una forma de obtener niveles sanguíneos aceptables, usados comúnmente en la industria farmacéutica, es proporcionar una dosis que contiene mucho más fármaco que el necesario para obtener el nivel sanguíneo deseado. Los niveles en sangre poco después de la ingestión del comprimido alcanzan un máximo o C^{\max} en un tiempo relativamente corto, a menudo dentro de horas después de la ingestión (T^{\max}) y, posteriormente, a medida que el cuerpo utiliza, procesa y excreta fármaco desde el sistema arterial, el nivel de sangre desciende. Si la C^{\max} alcanzada es lo suficientemente alta, y la depuración del cuerpo de la droga es suficientemente lenta, los niveles en sangre pueden no caer a niveles subterapéuticos durante 4-12 horas o incluso más tiempo. Sin embargo, con medicamentos como la oxycodona y, de hecho, otros muchos fármacos, este es un sistema de dosificación poco práctico e ineficiente. Además, existe un riesgo para el paciente en que tales altos niveles iniciales de API pueden causar efectos secundarios significativos.

20 [0002] Otro método de administración de fármacos implica el uso de un mecanismo de liberación prolongada. Una liberación prolongada se puede lograr de muchas maneras diferentes y hay muchos perfiles de liberación diferentes que se pueden alcanzar. A efectos solamente ejemplares, se puede producir un material granulado con un material que cuando se expone al tracto digestivo, se hincha con los fluidos disponibles y erosiona o retarda lentamente el humedecimiento y la difusión de los materiales del fármaco API contenidos dentro del granulado, proporcionando así un C^{\max} mucho más bajo y, a menudo T^{\max} mucho más largo. Idealmente, se obtiene una liberación de orden cero mediante la cual se alcanza una velocidad de liberación constante y un nivel sanguíneo constante durante un periodo prolongado de tiempo a menudo seis horas o más, más preferiblemente doce horas o más y lo más preferiblemente durante aproximadamente 24 horas. Esta estrategia podría no sólo reducir el número de dosis que debe tomarse en un día, sino que también puede prevenir que se exponga a los efectos secundarios que puedan provenir de niveles sanguíneos iniciales innecesariamente altos.

35 [0003] Los que tratan de abusar de este tipo de productos para "colocarse" podrían frustrarse por este tipo de estrategias de liberación prolongada entre otras. Estas estrategias evitan activamente que se obtengan altos niveles sanguíneos del fármaco que pueden causar la euforia u otros efectos fisiológicos que realmente buscan, pero que los pacientes normales consideran un efecto secundario indeseable o incluso peligroso. Estos abusadores de fármacos recetados han aprendido a burlar los mecanismos de liberación controlada mediante diversos medios de abuso administrativo, incluyendo la comprimidos de liberación prolongada de masticación simple o su aplastamiento usando un mortero y un mazo para inyección o similares. Esto puede causar la ruptura o de otro modo comprometer la partícuél API y/o revestimiento de liberación controlada, exponiendo más de el API a la digestión y a la absorción más rápidamente, lo que permite al abusador lograr niveles sanguíneos mucho más altos.

45 [0004] Tal abuso puede tener consecuencias que llegan bastante lejos. En primer lugar, facilita el uso indebido de fármacos por parte de los individuos, lo que puede llevar a consecuencias significativas para la salud e incluso a la muerte del abusador. Las consecuencias de tal abuso van mucho más allá del abusador y de su familia inmediata. De hecho, también pueden ser sociales. Los fármacos útiles necesarios para pacientes con cáncer, pacientes con dolor postoperatorio o preoperatorio, dolores crónicos por artritis o lesiones en la espalda necesitan disponer de productos que permitan hacer frente a estas condiciones. Sin embargo, el potencial de abuso es una preocupación constante de los reguladores y la aplicación de la ley, ya que estos medicamentos de venta con receta pueden ser más fácilmente obtenibles que las sustancias ilícitas realmente ilegales. También existen problemas sociales relacionados con el consumo de drogas, que incluyen el costo de su atención médica, el costo de su rehabilitación, el aumento de la delincuencia que puede provenir de apoyar su adicción de drogas y similares.

55 [0005] Formas de hacer una forma de dosificación más resistente al aplastamiento/abuso incluyen los descritos en la solicitud publicada de patente de EE.UU. 2006/0104909 y 2006/0193914. También se conocen productos farmacéuticos de recubrimiento o partículas con diversos materiales, que pueden incluir una grasa/cera, para alcanzar otros objetivos, tales como enmascaramiento del sabor, liberación prolongada, facilidad para tragar, etc. Véase, por ejemplo, las Patentes de EE.UU. n° 5.178.878; 5.607.697; 6.024.981; 6.280.770; 6,368,625; 6,692,771; 6.740.341; 2003/0180362; 2005/0163839; y 2007/0003617. Véase también la patente de EE.UU. N° 6.740.341, que describe, *entre otras cosas*, granulados recubiertos con un recubrimiento de doble capa, uno de los cuales puede incluir la etilcelulosa y HPMC.

65 [0006] Otra forma de eludir recubrimientos de liberación controlada es intentar disolver la forma de dosificación en un disolvente tal como agua o etanol. Este último puede ser particularmente peligroso ya que muchos medicamentos recetados no deben tomarse con alcohol. Dependiendo del material de revestimiento usado, el etanol o agua puede actuar como un disolvente, disolviendo o erosionando el recubrimiento y eludiendo la liberación controlada deseada.

El material resultante puede entonces administrarse en general, oralmente o en una jeringuilla por un abusador de drogas.

[0007] Existen varias técnicas que se han desarrollado para disuadir a este tipo de abuso de disolventes. Un sistema de disuasión de uso indebido para compuestos opiáceos orales se describe en la solicitud publicada de EE.UU. N° 2006/0177380. Esta descripción describe una composición que contiene un polímero formador de gel que forma un obstáculo para la absorción de la jeringa, y un irritante nasal/mucoso que causa incomodidad cuando se inhalan cantidades excesivas del compuesto activo. Estos sistemas de evitación del abuso a menudo están diseñados para las rutas nasales o de abuso parenteral. Véase también, la solicitud publicada de patente de EE.UU. n° 2006/0193914, 2006/0188447, 2006/0193782, 2006/0204573, 2002/0110595, WO 2006/079550, WO 2007/087452A2, Patentes de EE.UU. n° 6.607.751 y 7.090.867. Los usos de fax/ceras de forma más general también se describen en el documento US 2004/0116352. El documento de EE.UU. 5,500,227 describe el uso de, entre otras cosas, ceras y alcoholes grasos en una capa para proporcionar una liberación sostenida. WO 2004/093819 A2 se refiere a composiciones farmacéuticas coextruidas y formas de dosificación que comprenden un agente adverso, tal como un antagonista opiáceo, que puede ser secuestrado. El documento US 2004/105887 A1 describe un método dicho para reducir el intervalo en dosis diarias requeridas para controlar el dolor en aproximadamente 90% de pacientes por lo que se administra una formulación de dosificación oral de liberación controlada oral que tiene de aproximadamente 10 a aproximadamente 40 mg de oxycodona o una sal de la misma a un paciente.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0008] En una realización, la presente invención comprende una partícula que está recubierta y que proporciona ventajas en términos de una liberación controlada de cualquier principio activo farmacéutico ("API") contenido en el mismo o resistencia al abuso y, en particular, la resistencia al aplastamiento. Esto se consigue, al menos en parte, mediante la adición de una grasa/cera a la partícula y al recubrimiento.

[0009] En otra realización, una partícula de la invención que contiene una grasa/cera en el núcleo y en el revestimiento se mezcla con y en otros aspectos, se formula en una forma de dosificación con otras partículas de grasa/cera que pueden iguales o diferentes. Estas composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación producidas a partir de ellas no sólo pueden proporcionar beneficios en términos de liberación controlada y/o resistencia al aplastamiento, sino que también pueden proporcionar, en ciertos casos, resistencia a los disolventes, proporcionando así una forma farmacéutica de liberación controlada resistente al abuso con exposición reducida al abuso por exposición a disolventes y/o fuerzas físicas tales como trituración.

[0010] En otra realización, la presente invención incluye partículas recubiertas que comprenden: partículas que contienen API de liberación controlada que comprenden API en una cantidad de al menos 0,1%, y una grasa/cera en una cantidad de entre 5 y 30% basado en el peso de las partículas y un recubrimiento resistente al aplastamiento que contiene entre 10 y 30% de una grasa/cera en base al peso de las partículas recubiertas. El recubrimiento está presente en una cantidad entre 20 y 75% en peso basado en el peso de las partículas recubiertas. Las partículas revestidas de esta realización presentan al menos una de mayor resistencia al aplastamiento o una liberación API más larga cuando se compara con partículas revestidas idénticas que no incluyen una grasa/cera tanto en la partícula como en el recubrimiento.

[0011] En otros aspectos de esta realización, las partículas recubiertas son granulados en húmedo que comprenden un API en una cantidad de entre 0,1 a 90 por ciento en peso del granulado. En algunos aspectos de esta realización, el API se granula con un primer material que es al menos ligeramente soluble en agua pero es al menos ligeramente soluble en alcohol y está presente en una cantidad entre 1 a 90 por ciento en peso del granulado. Además de o en lugar del primer material que se acaba de describir, el API puede granularse con un segundo material que es al menos ligeramente soluble en alcohol pero al menos ligeramente soluble en agua y está presente en una cantidad entre 1 y 90 por ciento en peso del granulado. Cuando la partícula es un granulado húmedo, se granula preferiblemente en presencia de agua y alcohol. En un aspecto, el primer material es etilcelulosa y el segundo material es HPMC.

[0012] El recubrimiento sobre las partículas comprende además un material seleccionado del grupo que consiste en polímeros de celulosa, copolímeros de éster de metacrilato, copolímeros de ácido metacrílico y goma laca, dicho material de revestimiento depositado sobre las partículas utilizando un alcohol a base de disolvente. En una realización, este material de recubrimiento es etilcelulosa y el recubrimiento se deposita sobre la partícula usando etanol sustancialmente anhidro. En algunas realizaciones, al menos una de las partículas y partículas revestidas se cura. API preferidas son opiáceos con fentanilo, oxycodona e hidromorfona, siendo particularmente preferidas sus sales.

[0013] En otra realización, la presente invención contempla una composición farmacéutica que comprende: una matriz que incluye partículas de una grasa/cera en una cantidad de entre 1 y 50% en peso de la composición y cualquiera de las partículas que contienen API descritas anteriormente. En algunos casos, el uso de estas grasas/ceras en la matriz puede proporcionar resistencia al disolvente, y puede también afectar la velocidad de

liberación y/o aplastamiento.

[0014] Estas composiciones pueden incluir formas de dosificación farmacéutica que comprenden: una matriz que incluye partículas de una grasa/cera seleccionadas del grupo que consiste en ceras, ácidos grasos y ésteres de ácidos grasos presentes en una cantidad de entre 1 y 50% en peso de la forma de dosificación y una cantidad de partículas que contienen API suficientes para proporcionar una cantidad eficaz de el API. Las partículas que contienen API comprenden un API y una grasa/cera. En algunos aspectos de esta realización, la grasa/cera se selecciona del grupo que consiste en ceras, ácidos grasos y ésteres de ácidos grasos y está presente en una cantidad de entre 5 y 30% en base al peso de las partículas que contienen API. La presente invención incluye un recubrimiento resistente al aplastamiento que contienen entre 10% y 30% de una grasa/cera. En algunos aspectos adicionales, la grasa/cera se selecciona del grupo que consiste en ceras, ácidos grasos y ésteres de ácidos grasos, basados en el peso de las partículas recubiertas, y el revestimiento está presente en una cantidad entre 20 y 75% en peso de las partículas recubiertas. Uno o más excipientes o ingredientes adicionales también pueden estar presentes en la forma de dosificación.

[0015] En algunos aspectos de esta realización, la forma de dosificación comprende además un primer material que es a lo sumo ligeramente soluble en agua, pero es al menos ligeramente soluble en alcohol y está presente en una cantidad entre 1 a 90 por ciento en peso de la partícula. En aún otros aspectos, comprende un segundo material que es al menos ligeramente soluble en alcohol pero al menos ligeramente soluble en agua presente en una cantidad entre 1 y 90 por ciento en peso de la partícula. Cuando la partícula es un granulado húmedo que comprende el API, el primero y el segundo material, a menudo se granula con un sistema disolvente de agua y alcohol. En algunos aspectos de esta realización, el recubrimiento comprende además un material de revestimiento seleccionado del grupo constituido por polímeros de celulosa, copolímeros de éster de metacrilato, copolímeros de ácido metacrílico y goma laca, depositándose dicho material de recubrimiento sobre el granulado con un disolvente a base de alcohol. De nuevo, en algunos aspectos, las partículas revestidas están presentes en la forma de dosificación en una cantidad suficiente para proporcionar entre 10 microgramos y 2000 miligramos de API por forma de dosificación, más preferiblemente 10 microgramos a 1000 miligramos.

[0016] En un aspecto, el primer material es etilcelulosa y el segundo material es HPMC. En otra, el material de recubrimiento es etilcelulosa y el recubrimiento se deposita sobre la partícula usando etanol sustancialmente anhidro. Las partículas y/o las partículas revestidas pueden curarse.

[0017] Otra realización de la invención es un método para producir una forma de dosificación que proporciona una liberación más larga y una forma mejorada de dosificación de liberación de resistencia al aplastamiento que comprende: granulación, en presencia de agua y alcohol, un API con un primer material que es a lo sumo ligeramente soluble en agua pero es al menos ligeramente soluble en alcohol. Este primer material está presente en una cantidad entre 1 y 90 por ciento en peso del granulado. La granulación también incluye un segundo material que es al menos ligeramente soluble en alcohol pero al menos ligeramente soluble en agua. Este segundo material está presente en una cantidad entre 1 y 90 por ciento en peso del granulado. El granulado también incluye una grasa/cera presente en una cantidad entre 5 y 40% en base al peso del granulado. Después de la granulación y opcionalmente secado y/o curado, el granulado se recubre con un recubrimiento que comprende un material seleccionado del grupo que consiste en polímeros de celulosa, copolímeros de éster de metacrilato, copolímeros de ácido metacrílico y goma laca, depositándose dicho material de recubrimiento sobre dicho granulado utilizando un alcohol y que comprende además una grasa/cera en una cantidad entre 5 y 40% basado en el peso del granulado recubierto. El revestimiento se proporciona en una cantidad entre 20% y 75% en peso de base sobre el peso de la partícula revestida. Este granulado recubierto puede ser opcionalmente secado y/o curado. El granulado recubierto se mezcla a continuación con al menos un excipiente para formar una mezcla; Y se forman formas de dosificación individuales a partir de la mezcla. Esto puede incluir paquetes de las partículas recubiertas, cápsulas llenas de partículas o tabletas comprimidas usando las partículas de granulado recubiertas. En algunas realizaciones, la grasa/cera se añade a dicho granulado y/o en una forma sólida, no fundida.

[0018] Otra realización de la invención es un método en el que la mezcla incluye partículas de grasa/cera. En algunas realizaciones, estas partículas adicionales de grasa/cera se proporcionan en una cantidad que es suficiente para proporcionar al menos una resistencia de aplastamiento adicional, una liberación más larga de el API o resistencia adicional al disolvente. La grasa/cera se selecciona a menudo del grupo que consiste en ceras, ácidos grasos y ésteres de ácidos grasos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0019]

Fig. 1 ilustra resultados de disolución comparativos para gránulos revestidos con y sin un revestimiento resistente al aplastamiento de acuerdo con los Ejemplos 1 y 2 de la presente invención.

Fig. 2 ilustra perfiles de disolución comparativos para diversos gránulos revestidos con y sin un revestimiento resistente al aplastamiento de acuerdo con los Ejemplos 1 y 2 de la presente invención después de triturar.

Fig. 3 ilustra los perfiles de disolución de los granulados recubiertos con CR de los Ejemplos 1 y 5 de la invención

que contienen diferentes niveles de polímero en el granulado.

Fig. 4 ilustra los perfiles de disolución de granulados recubiertos con CR de los ejemplos 1 y 5 de la invención que contienen diferentes niveles de polímero en el granulado después de triturar.

Fig. 5 ilustra resultados de disolución comparativos para varios granulados revestidos con y sin perlas de barrera en proporciones variadas. La línea formada por los triángulos representa únicamente gránulos revestidos; La línea formada por los diamantes representa una mezcla 50:50 de celferas y granulado recubierto producido en el Ejemplo 6; la línea formada por los "x" representa una mezcla 75:25 de celferas a los gránulos recubiertos; y la línea formada por los cuadrados representa una mezcla 25:75 de celferas a los gránulos revestidos del Ejemplo 6.

Fig. 6 ilustra una prueba comparativa llevada a cabo con los materiales descritos en el Ejemplo 7.

Fig. 7 es un gráfico que muestra los perfiles de disolución comparativos como se describe en el Ejemplo 11 para comprimidos de oxicodona HCl (10 mg) preparados de acuerdo con una realización de la invención.

Fig. 8 es un gráfico que muestra los perfiles de disolución comparativos como se describe en el Ejemplo 13 para comprimidos de oxicodona HCl (80 mg) preparados de acuerdo con una realización de la invención.

Fig. 9 es un gráfico que muestra los perfiles de disolución comparativos de granulados recubiertos con CR de los Ejemplos 14 a 16 de la invención que contienen diferentes porcentajes de granulado recubierto.

Fig. 10 ilustra el efecto de curar gránulos recubiertos con Compritol en la capa solamente en liberación de hidromorfona HCl en comparación con gránulos recubiertos sin Compritol o curado.

Fig. 11 ilustra el efecto de curar los gránulos recubiertos con Compritol en el núcleo sólo en la liberación de hidromorfona HCl en comparación con los gránulos recubiertos sin Compritol o curado.

Fig. 12 ilustra el efecto de la adición de compritol en el núcleo sin curado en la liberación de HCl de hidromorfona a partir de gránulos recubiertos (capa de 50% sin compritol o curado) donde los diamantes sombreados representan el lote 3766-06B (no compritol) y los cuadrados abiertos representan el lote 3766-33 (20% de compritol).

Fig. 13 ilustra el efecto de la adición de compritol en el núcleo sin curado en la liberación de hidromorfona HCl a partir de gránulos recubiertos triturados (capa de 50% sin compritol o curado) donde los diamantes sombreados representan el lote 3766-06B (sin compritol) y los cuadrados abiertos representan el lote 3766 - 33 (20% de compritol).

Fig. 14 ilustra el efecto de la adición de compritol en el núcleo con curado de la liberación de hidromorfona HCl a partir de gránulos recubiertos (capa de 50% sin compritol o endurecimiento) donde los diamantes sombreados representan el lote 3766-06B (sin compritol) y los cuadrados abiertos representan el lote 3766- 38 (20% de compritol y curado).

Fig. 15 ilustra el efecto de la adición de compritol en el núcleo con curado de la liberación de hidromorfona HCl a partir de gránulos recubiertos triturados (capa de 50% sin compritol o curado) donde los diamantes sombreados representan el lote 3766-06B (sin compritol) y los cuadrados abiertos representan el lote 3766 -38 (20% de compritol y curado).

Fig. 16 ilustra el efecto del nivel de compritol en el núcleo sobre la liberación de hidromorfona HCl a partir de gránulos recubiertos (capa de 50% con compritol y curado) donde los diamantes sombreados representan el lote 4002-31B (10% de compritol, Lot 4002-21 (20% de compritol, gránulos curados curado recubrimiento).

Fig. 17 ilustra el efecto del nivel de compritol en el núcleo sobre la liberación de hidromorfona de HCl a partir de gránulos recubiertos triturados (capa de 50% con compritol y curado) donde los diamantes sombreados representan el lote 4002-31B (10% de compritol, Representan el lote 4002-21 (compritol al 20%, revestimiento curado de gránulos curados).

Fig. 18 ilustra el efecto de la adición de compritol en el recubrimiento (reemplazando el estearato de magnesio) sin endurecimiento en la liberación de hidrócloruro de HCl a partir de gránulos recubiertos (50% de recubrimiento) donde los diamantes sombreados representan el lote 3766-06B (sin compritol) y los cuadrados abiertos representan lote 3766-27A (compritol).

Fig. 19 ilustra el efecto de la adición de compritol en el recubrimiento (reemplazando el estearato de magnesio) sin curado en la liberación de hidrócloruro del HCl a partir de gránulos revestidos triturados (capa de 50%) donde los diamantes sombreados representan el lote 3766-06B (sin compritol) y los cuadrados abiertos representan el lote 3766-27A (compritol).

Fig. 20 ilustra el efecto de la adición de compritol en el recubrimiento (reemplazando el estearato de magnesio) con el curado de la liberación de hidrócloruro de HCl a partir de gránulos revestidos (50% de recubrimiento) donde los diamantes sombreados representan el lote 3766-06B (sin compritol) y los cuadrados abiertos representan el lote 3766 - 27B (compritol y curado).

Fig. 21 ilustra el efecto de la adición de compritol en el recubrimiento (reemplazando el estearato de magnesio) por el curado de la liberación de hidrócloruro de HCl a partir de gránulos revestidos triturados (capa de 50%) donde los diamantes sombreados representan el lote 3766-06B (sin compritol) y los cuadrados abiertos representan el lote 3766-27B (compritol y curado).

Fig. 22 ilustra el efecto de la adición de compritol en el núcleo (20%) y el revestimiento sin curado de la liberación de hidrócloruro HCl de gránulos recubiertos (50% de recubrimiento) donde los diamantes sombreados representan el lote 3766-06B (sin compritol en núcleo Ni en capa, no curados) y los cuadrados abiertos representan el lote 4002-40A (compritol en núcleo y capa, no curado).

Fig. 23 ilustra el efecto de la adición de compritol en el núcleo (20%) y el revestimiento sin curado de la liberación de hidrócloruro de HCl a partir de gránulos recubiertos aplastados (50% de recubrimiento) donde los diamantes sombreados representan el lote 3766-06B (sin compritol en Núcleo ni en capa, no curado) y los cuadrados

abiertos representan el lote 4002-40A (compritol en núcleo y capa, no curado).

Fig. 24 ilustra el efecto de la adición de compritol en el núcleo (20%) y el revestimiento sin curado de la liberación de gránulos revestidos en comparación con la adición de compritol en el núcleo solamente sin curado (50% de recubrimiento) donde los diamantes sombreados representan el lote 3766-33 (compritol en núcleo no en capa, no curado) y los cuadrados abiertos representan el lote 4002-40A (compritol en núcleo y capa, no curado).

Fig. 25 ilustra el efecto de la adición de compritol en el núcleo (20%) y el revestimiento sin curado de la liberación de gránulos revestidos en comparación con la adición de compritol en el núcleo solamente sin curado (50% de recubrimiento) donde los diamantes sombreados representan el lote 3766-33 (compritol en núcleo no en capa, no curado) y los cuadrados abiertos representan el lote 4002-40A (compritol en núcleo y capa, no curado).

Fig. 26 ilustra el efecto de la adición de compritol en el núcleo (20%) y el revestimiento sin curado de la liberación de gránulos revestidos en comparación con la adición de compritol en el revestimiento solamente sin curado (50% de recubrimiento) donde los diamantes sombreados representan el lote 3766-27A (compritol en capa no en núcleo, no curado) y los cuadrados abiertos representan el lote 4002-40A (compritol en núcleo y capa, no curado).

Fig. 27 ilustra el efecto de la adición de compritol en el núcleo (20%) y el revestimiento sin curado de la liberación de gránulos recubiertos en comparación con la adición de compritol en el recubrimiento solamente sin curado (50% de recubrimiento) donde los diamantes sombreados representan el lote 3766-27A (compritol en capa no en núcleo, no curado) y los cuadrados abiertos representan el lote 4002-40A (compritol en núcleo y capa, no curado).

Fig. 28 ilustra el efecto de la adición de compritol en el núcleo solamente (20%) sin curado en la liberación de gránulos revestidos en comparación con la adición de compritol en la capa solamente sin curado (50% de recubrimiento) donde los diamantes sombreados representan el lote 3766-33 (compritol en núcleo no en capa, no curado) y los cuadrados abiertos representan el lote 3766-27A (compritol en capa no en núcleo, no curado).

Fig. 29 ilustra el efecto de la adición de compritol solamente en el núcleo (20%) sin curado en la liberación de gránulos recubiertos triturados en comparación con la adición de compritol en la capa sólo sin curado (capa de 50%), donde los diamantes sombreados representan el lote 3766-33 (compritol en el núcleo no en el revestimiento, no curado) y los cuadrados abiertos representan el lote 3766-27A (compritol en recubrimiento no en núcleo, no curado).

Fig. 30 ilustra el efecto de la adición de compritol en el núcleo (20%) y la capa con curado de ambos en la liberación de hidromorfona HCl de gránulos revestidos (50% de recubrimiento) donde los diamantes sombreados representan el lote 3766-06B (sin compritol en núcleo ni en recubrimiento, no curado) y los cuadrados abiertos representan el lote 4002-21 (compritol en núcleo y capa, curado).

Fig. 31 ilustra el efecto de la adición de compritol en el núcleo (20%) y el revestimiento con curado de ambos en la liberación de hidromorfona HCl a partir de gránulos revestidos triturados (50% de recubrimiento) donde los diamantes sombreados representan el lote 3766-06B (sin compritol en núcleo ni en capa, no curado) y los cuadrados abiertos representan el lote 4002-21 (compritol en núcleo y capa, curado).

Fig. 32 ilustra el efecto de la adición de compritol en el núcleo (20%) y la capa con curado de ambos en la liberación de gránulos revestidos en comparación con la adición de compritol solamente en el núcleo con curado (50% de recubrimiento) donde los diamantes sombreados representan el lote 3766-38 (compritol en núcleo no en capa, curado) y los cuadrados abiertos representan el lote 4002-21 (compritol en núcleo y capa, curado).

Fig. 33 ilustra el efecto de la adición de compritol en el núcleo (20%) y el revestimiento con curado de ambos en la liberación de gránulos recubiertos triturados en comparación con la adición de compritol en el núcleo sólo con curado (50% de recubrimiento) donde los diamantes sombreados representan el lote 3766-38 (compritol en núcleo no revestido, curado) y los cuadrados abiertos representan el lote 4002-21 (compritol en núcleo y capa, curado).

Fig. 34 ilustra el efecto de la adición de compritol en el núcleo (20%) y el revestimiento con curado de ambos en la liberación de gránulos revestidos en comparación con la adición de compritol en el recubrimiento sólo con curado (50% de recubrimiento) donde los diamantes sombreados representan el lote 3766-27B (compritol en capa no en núcleo, curado) y los cuadrados abiertos representan el lote 4002-21 (compritol en núcleo y capa, curado).

Fig. 35 ilustra el efecto de la adición de compritol en el núcleo (20%) y la capa con curado de ambos en la liberación de gránulos recubiertos triturados en comparación con la adición de compritol en la capa sólo con curado (50% de recubrimiento) donde los diamantes sombreados representan el lote 3766 -27B (compritol en capa no en núcleo, curado) y los cuadrados abiertos representan el lote 4002-21 (compritol en núcleo y capa, curado).

Fig. 36 ilustra el efecto de la adición de compritol sólo en el núcleo (20%) y curado en comparación con la adición de compritol en la capa sólo con curado (50% de recubrimiento), disolución normal donde los diamantes sombreados representan el lote 3766-38 (compritol en núcleo no en capa, curado) y los cuadrados abiertos representan el lote 3766-27B (compritol en el revestimiento no curado, curado).

Fig. 37 ilustra el efecto de la adición de compritol en el núcleo solamente (20%) y curado en comparación con la adición de compritol en la capa sólo con curado (50% de recubrimiento), disolución aplastada donde los diamantes sombreados representan el lote 3766-38 núcleo no revestido, curado) y los cuadrados abiertos representan el lote 3766-27B (compritol en el revestimiento no curado, curado).

Fig. 38 ilustra el efecto del curado sobre la liberación de hidromorfona HCl a partir de gránulos recubiertos con 20% de compritol en el núcleo y sin compritol en el recubrimiento (50% de recubrimiento) donde los diamantes sombreados representan el lote 3766-33 (compritol en el núcleo no revestido y no curado) Los cuadrados

abiertos representan el lote 3766-38 (compritol en núcleo no en capa, curado).

Fig. 39 ilustra el efecto del curado sobre la liberación de hidromorfona HCl a partir de gránulos recubiertos triturados con 20% de compritol en el núcleo y sin compritol en el recubrimiento (50% de recubrimiento) donde los diamantes sombreados representan el lote 3766-33 (compritol en núcleo no revestido, y los cuadrados

5

abiertos representan el lote 3766-38 (compritol en núcleo no revestido, curado).
Fig. 40 ilustra el efecto del curado sobre la liberación de hidromorfona de HCl a partir de gránulos recubiertos sin compritol en el núcleo pero compritol en capa (50% de recubrimiento) donde los diamantes sombreados representan el lote 3766-27A (compritol en capa no en núcleo, no curado) Los cuadrados representan el lote

10

3766-27B (compritol en capa no en núcleo, curado).
Fig. 41 ilustra el efecto del curado sobre la liberación de hidromorfona de HCl a partir de gránulos recubiertos triturados sin compritol en el núcleo pero compritol en el recubrimiento (capa del 50%) donde los diamantes sombreados representan el lote 3766-27A (compritol en el revestimiento no en el núcleo, no curado) Los

15

cuadrados abiertos representan el lote 3766-27B (compritol en capa no en núcleo, curado).
Fig. 42 ilustra el efecto del curado sobre la liberación de hidromorfona HCl de gránulos revestidos con compritol en núcleo (20%) y compritol en capa (50% de recubrimiento) donde los diamantes sombreados representan el lote 4002-40A (compritol en núcleo y capa, no curado) y los cuadrados abiertos representan el lote

20

4002-21 (compritol en núcleo y capa, curado).
Fig. 43 ilustra el efecto del curado sobre la liberación de hidromorfona HCl de gránulos recubiertos triturados con compritol en núcleo (20%) y compritol en capa (50% de recubrimiento) donde los diamantes sombreados representan el lote 4002-40A (compritol en núcleo y capa, no curado) y los cuadrados abiertos representan el

25

lote 4002-21 (compritol en núcleo y capa, curado).
Fig. 44 ilustra el efecto del curado sobre la liberación de hidromorfona HCl a partir de gránulos revestidos con compritol en núcleo (10%) y compritol en capa (40% de recubrimiento) donde los diamantes sombreados representan el lote 4002-54 (compritol en núcleo y capa, no curado) y los cuadrados abiertos representan el lote

30

4002-46 (compritol en núcleo y capa, curado).
Fig. 45 ilustra el efecto del curado sobre la liberación de hidromorfona HCl de gránulos recubiertos triturados con compritol en núcleo (10%) y compritol en capa (capa de 50%) donde los diamantes sombreados representan el lote 4002-54 (compritol en núcleo y capa, no curado) y los cuadrados abiertos representan el lote 4002-46

35

(compritol en núcleo y capa, curado).
Fig. 46 ilustra la comparación de los resultados de disolución normales en gránulos revestidos con hidromorfona, lotes LB4002-73, 76, 79 donde los diamantes sombreados representan el lote LB4002-73 (con cera de carnuba en núcleo y capa, no curados), las x representan el lote LB4002-54 (con compritol en núcleo y capa, no curado), los cuadrados sombreados representan el lote LB4002-76 (con gelución 50/13 en núcleo y capa, no curado), los * representan el lote LB3766-33 (con compritol en núcleo no en capa, no curado) y los triángulos sombreados

40

representan el lote LB4002-79 (con gelatina 33/01 en el núcleo no en la capa, no curado).
Fig. 47 ilustra la comparación de los resultados de disolución triturada sobre gránulos recubiertos con hidromorfona, lotes LB4002-73, 76, 79 donde los diamantes negros sombreados representan el lote LB4002-73 (con cera de carnuba en núcleo y capa, no curados), las x representan el lote LB4002-54 (con compritol en núcleo y capa, no curados), los cuadrados sombreados representan el lote LB4002-76 (con gelución 50/13 en núcleo y capa, no curados), los * representan el lote LB3766-33 (con compritol en núcleo no en capa, no curados) y los triángulos sombreados representan el lote LB4002-79 (con gelución 33/01 en núcleo no en capa, no curado).

45

DESCRIPCIÓN DETALLADA

45

[0020] Aunque la memoria descriptiva concluye con las reivindicaciones que indican particularmente y reivindican claramente la invención, se cree que la presente invención se entenderá mejor a partir de la siguiente descripción. Todos los porcentajes y relaciones utilizados en la presente memoria son en peso de la forma de dosificación total, o partícula recubierta, como requiere el contexto, a menos que se designe otra cosa. Todas las mediciones hechas están a 25°C y a la presión normal, a menos que se indique lo contrario. Todas las temperaturas son en grados celsius a menos que se especifique lo contrario. La presente invención puede comprender o consistir esencialmente en los componentes de la presente invención, así como en otros ingredientes o elementos descritos en la presente memoria. Tal como se utiliza en la presente memoria, "comprendiendo" significa los elementos citados, o su equivalente en estructura o función, más cualquier otro elemento o elementos que no se reciten. Los términos "que tiene" y "que incluye" también deben interpretarse como extremos abiertos a menos que el contexto sugiera lo contrario. En la presente memoria, "que consiste esencialmente en" significa que la invención puede incluir ingredientes además de los indicados en la reivindicación, pero sólo si los ingredientes adicionales no alteran materialmente las características básicas y nuevas de la invención reivindicada. Preferiblemente, tales aditivos no estarán presentes en absoluto o sólo en cantidades trazadas. Sin embargo, puede ser posible incluir hasta aproximadamente 10% en peso de materiales que podrían alterar materialmente las características básicas y nuevas de la invención siempre que la utilidad de los compuestos (en contraposición con el grado de utilidad) se mantiene. Todos los intervalos citados en este documento incluyen los puntos finales, incluyendo aquellos que reciten una gama "entre" dos valores. Términos tales como "sobre", "generalmente", "sustancialmente", y similares se deben interpretar como una modificación de un término o valor tal que no es un absoluto, pero que no se lee en la técnica anterior. Tales términos se definen por las circunstancias y las condiciones que modifican tal como estos términos se entienden por los expertos en la técnica. Esto incluye, por lo menos, el grado de error experimental

65

esperado, error en la técnica y error del instrumento para una determinada técnica utilizada para medir un valor.

5 **[0021]** Nótese que, mientras que la memoria descriptiva y reivindicaciones pueden referirse a un comprimido u otra forma de dosificación de la invención como, por ejemplo, que contiene partículas que tienen un tamaño determinado de partículas o distribución, o de un determinado tipo de, por ejemplo, azúcar de compresión no directa, puede ser difícil saber a partir de la forma de dosificación final si la recitación se ha realizado. Sin embargo, una recitación de este tipo puede realizarse si los materiales empleados antes de la mezcla final y formulación de comprimidos, por ejemplo, se ajustan a la recitación. En otro ejemplo, si bien puede ser difícil saber la ganancia de peso de un gránulo que contiene un ingrediente activo recubierto farmacéuticamente ("API") ya que en realidad existe en un comprimido terminado, si se determina que el granulado que contiene API recubierto utilizado para fabricar la tableta, antes de una etapa de mezcla y compresión final, exhibió el nivel de recubrimiento deseado, es suficiente. De hecho, respecto a cualquier propiedad de una forma de dosificación que no se pueda determinar a partir de la forma de dosificación directamente, es suficiente si esa propiedad reside en la formulación justa antes de la producción de una forma de dosificación de la misma.

15 **[0022]** En una realización, la presente invención abarca partículas recubiertas en la que una de las partículas o el recubrimiento comprende una grasa/cera. Se ha descubierto que la presencia de la grasa/cera en el revestimiento o las partículas proporcionan propiedades de administración farmacéutica mejorada y, en particular, que se extiende el tiempo de liberación de un API y/o proporcionar una resistencia adicional. Esto se compara con una partícula recubierta construida de otro modo idénticamente que no contiene la grasa/cera como se describe en el presente documento.

25 **[0023]** En otra realización, las partículas recubiertas de acuerdo con la presente invención pueden incluir una grasa/cera, tanto en la partícula como en el revestimiento. En esta realización, las partículas recubiertas exhibirán al menos una de la resistencia al aplastamiento mejorada o liberación de API más larga en comparación con una partícula recubierta idéntica que no incluye una grasa/cera, tanto en la partícula como en el revestimiento. En otra realización, la presente invención puede ser una partícula que es un granulado, que comprende al menos un API, particularmente uno susceptible de abuso por un individuo, en una cantidad entre aproximadamente 0,1 a aproximadamente 90 por ciento en peso del granulado. Este API se granula con al menos un material, el API y el material de uno al menos se granula en presencia de un sistema disolvente de agua y alcohol mezclado. En aún otra realización, la partícula se granula de API y dos materiales discretos con diferente comportamiento de solubilidad en agua y alcohol. Estos granulados pueden incluir también una grasa/cera.

35 **[0024]** El término "partícula" está destinado a ser interpretado en sentido amplio para incluir, sin limitación, polvos, cristales, amorfos sólidos, núcleos, gránulos, microcristales, microgránulos, micropartículas, mini-pastillas, y similares.

40 **[0025]** El término "recubrimiento" pretende abarcar un material que rodea sustancialmente las partículas y proporciona alguna función adicional, tal como, sin limitación, enmascaramiento del sabor, estabilidad de almacenamiento, la reducción de la reactividad, de liberación controlada, y/o resistencia al abuso. El término "liberación controlada" abarca tanto una liberación prolongada que se extiende/o establece un patrón de la liberación de un API con el tiempo, así como una liberación retardada tal como liberación entérica. La liberación controlada, o partículas recubiertas "CR", en una realización, extiende la liberación del API en un periodo de liberación de una forma de dosificación de liberación inmediata normal a aproximadamente 6 horas o más, más preferiblemente 12 a aproximadamente 24 horas o más. Partículas recubiertas de liberación retardada preferidas incluyen la prevención de la liberación hasta que la forma de dosificación o partículas recubiertas penetren en el intestino.

50 **[0026]** "Resistencia al abuso" en el contexto de la invención generalmente se refiere a la reducción de la cantidad de API que se libere prematuramente después de la aplicación de cualquiera de las fuerzas físicas (trituration, por ejemplo) o un disolvente.

55 **[0027]** Las partículas pueden estar compuestas solo del API, el API revistió sobre una esfera o nonpareil, una mezcla de partículas no farmacológicas/API, o un granulado húmedo o seco. Estas partículas pueden incluir una grasa/cera como se describe en el presente documento. En una realización preferida, la partícula que contiene API es un granulado húmedo que ayuda en la provisión de resistencia al aplastamiento, de liberación controlada o ambos. Un granulado húmedo es un aglomerado formado por granulación en húmedo, que es un proceso por el cual las partículas, las partículas más pequeñas a menudo, están unidas entre sí en un granulador.

60 **[0028]** Cuando el API se utiliza como la partícula *en sí* comprende 100% en peso de las partículas. Cuando la partícula es una mezcla, se aplica sobre un núcleo, o es un granulado, el API constituye generalmente alrededor de entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 90% en peso de las partículas. Este peso se basa en el peso seco de las partículas. Para un ejemplo específico, el API puede ser de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 90% en peso del granulado, siendo el resto aglutinantes, otras partículas, excipientes de granulación, y similares. En otra realización, el API está presente en una cantidad de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 80, más preferiblemente entre aproximadamente 20 y aproximadamente 60% en peso de las partículas. Esto se basa en la formulación de gránulos no revestidos, no las partículas recubiertas.

[0029] Cuando las partículas están mojadas por granulado, pueden formarse usando cualquier aglutinante disolvente y/o se puede añadir por separado o juntos. Sin embargo, se ha descubierto que la resistencia al aplastamiento se puede obtener o aumentar por el uso de ciertos aglutinantes aplicados y/o granulados con un sistema disolvente de agua y alcohol. En una realización, la cantidad de agua en la mezcla disolvente varía de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 por ciento en peso, más preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 40 por ciento en peso, y más preferiblemente entre aproximadamente 20 a aproximadamente 30 por ciento en peso del disolvente. Cualquier alcohol tal como se define en el presente documento se puede usar, pero alcoholes lineales C₁-C₆ se prefieren y el más preferido es etanol.

[0030] Disolventes de alcohol o a base de alcohol de acuerdo con la presente invención generalmente significa que el material incluye al menos aproximadamente 90% de un alcohol C₁-C₇ más preferiblemente alcohol C₂-C₆ y como máximo aproximadamente 10% de agua en volumen. Más preferiblemente, el alcohol es el etanol, que es al menos aproximadamente 95% de alcohol en volumen, siendo el resto agua. Etanol absoluto también se puede usar, que contiene más de aproximadamente el 99% de etanol en volumen.

[0031] En una realización, el granulado incluye al menos un otro material, denominado a veces como el "primer material." En una realización, este primer material es un polímero, que es al menos ligeramente soluble, preferiblemente, soluble en alcohol y como máximo ligeramente soluble en agua. Generalmente, este primer material se selecciona a partir de almidones naturales y sintéticos, celulosas naturales y sintéticas, acrílicos, vinílicos y resinas. Más preferiblemente, el primer material se selecciona de etilcelulosa, Eudragit RS, RL, E, NE, L, S, y goma laca. Más preferiblemente, el primer material es etilcelulosa. Este primer material se podría añadir como un sólido, puede ser disuelto en el disolvente, o se podría añadir al proceso de granulación en ambas formas.

[0032] El granulado puede incluir también un "segundo material" que es al menos ligeramente soluble, preferiblemente, soluble en agua, y como máximo ligeramente soluble en alcohol. Este segundo material, como el primer material, se podría añadir como un sólido, podría ser disuelto en el disolvente, o se podría añadir al proceso de granulación en ambas formas. Un tal segundo material es HPMC.

[0033] Otros segundos materiales se pueden seleccionar de las mismas categorías generales como el primer material; almidones a saber, naturales y sintéticos, celulosas naturales y sintéticas, acrilatos, y óxidos de polialquileño. Celulosas naturales y sintéticas son las preferidas para los materiales primero y segundo ligeramente solubles. En una realización particularmente preferida, el segundo material, que también se puede llamar un segundo material gelificable, es una celulosa modificada tal como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC) hidroximetilcelulosa (HMC), metilcelulosa (MC), hidroxietilcelulosa (HEC), carboximetilcelulosa (CMC). Sin embargo, el segundo material y están generalmente solubles en agua y generalmente insolubles en alcoholes C₁-C₆ como se discutió anteriormente.

[0034] Como se señaló anteriormente, en algunas realizaciones, la partícula incluye un primer material que es a lo sumo "poco soluble" en agua, pero es al menos ligeramente soluble en alcohol, y un segundo material que es a lo sumo "poco soluble" en alcohol pero es al menos ligeramente soluble en agua, y un API. Por "poco soluble" se entiende que el material es generalmente soluble en uno de los disolventes que requieren entre aproximadamente 100 y 1000 partes de disolvente para solubilizar una sola parte del material en cuestión. El material puede ser soluble o dispersable en volúmenes más grandes. Escasamente soluble significa que requiere 30-100 partes de disolvente para disolver una parte de soluto. En otra realización, sin embargo, la diferencia de solubilidad de los materiales primero y segundo entre el agua y el alcohol es mayor. Por lo tanto, en una realización, el primer material es solamente agradable a la vista soluble en agua pero es al menos escasamente soluble (más soluble que sólo un poco soluble) en alcoholes. Lo contrario es cierto para el segundo material que sigue siendo sólo ligeramente soluble, a lo sumo, en alcohol, pero es al menos escasamente soluble en agua.

[0035] En una realización particularmente preferida, el primer material es etilcelulosa. La etilcelulosa es un polímero inerte, hidrófobo y es esencialmente insípido, no calórico incoloro e inodoro, y fisiológicamente inerte. Hay muchos tipos de etilcelulosa que se pueden utilizar, siempre que cumplan los otros requisitos, tales como la solubilidad del alcohol, que se analizan en este documento. La etilcelulosa utilizada puede tener diferentes contenidos etoxi tales como 48,0-49,5% descrito como de tipo N; 49,6-51,5% descrito como de tipo T; 50,5-52,5% descrito como de tipo X; todos disponibles de Aqualon, Hercules Research Center, Wilmington, DE

[0036] La etilcelulosa utilizada puede tener pesos moleculares diferentes, tales como incluyendo polímeros de CE de tipo N que forman 5% en peso de solución en tolueno: etanol (80:20) que tienen rangos de viscosidad de 5,6 a 8,0 centipoises (cps) descritos como N7; 8,0-11 cps descritos como N10; 12-16 cps descritos como N14; 18-24 cps descritos como N22; 40-52 cps descritos como N50; 80-105 cps descritos como N100.

[0037] Por último, la etilcelulosa puede incluir diferentes grados de sustitución de grupos etoxi por unidad de anhidroglucosa, tales como 2,65 a 2,81 para la de tipo X. N-tipo tiene valores de 2,46 a 2,58.

[0038] Cuando se usa HPMC en el granulado como el segundo material, el HPMC utilizado puede tener diferentes

relaciones de por ciento de sustitución de metilo a hidroxipropilo que van desde 30: 0 en el tipo A, 29: 8.5 para el tipo E, 28: 5 en el tipo F, 22: 8 para el tipo K, todos disponibles de DOW Chemical Company, Midland, MI o cualesquiera otros polímeros de HPMC disponibles de otros proveedores, tales como Aqualon.

5 **[0039]** El HPMC usado puede tener pesos moleculares diferentes, tales como incluyendo polímeros de HPMC que forman 2% en peso de solución acuosa a 20°C que tienen las gamas de viscosidades de 15-4000 mPa.s para el tipo a, 3-10.000 para el tipo E, 50-4000 para el tipo F y 3-100.000 para el tipo K.

10 **[0040]** Antes de recubrimiento, el API que contiene partículas tienen preferiblemente un tamaño medio de partícula de aproximadamente 100 a aproximadamente 600 micras, y más preferiblemente de aproximadamente 150 a aproximadamente 500 micrómetros, y lo más preferiblemente de aproximadamente 200 a aproximadamente 400 micras cuando se prueba mediante un método de agitación por tamiz. En otra realización preferida, las partículas que contienen API pre-revestidos tienen preferiblemente una distribución de tamaño de partícula en la que no más de aproximadamente 10% son de menos de 50 micras, y no más de 10% son más grandes que 700 micras. Por
15 supuesto, superiores e inferiores podrían descartarse. Estos tamaños de partícula se determinan por un método de agitación por tamiz en base a peso.

[0041] Algunas de las partículas de acuerdo con la presente invención pueden proporcionar resistencia al abuso en términos de resistencia al aplastamiento, resistencia a los disolventes, o ambos. Un tipo particularmente preferido de
20 partículas que lleva a cabo estos objetivos es el granulado que contiene API con etilcelulosa y HPMC granulado en un sistema disolvente de agua y etanol como se describe anteriormente.

[0042] Disolventes fácilmente disponibles que pueden utilizarse para disolver las formas de dosificación de forma segura son pocos. El agua es sin duda uno de ellos. El etanol, aunque peligroso, es segundo. Otros disolventes
25 pueden estar disponibles, pero a menudo no son convenientes para obtener y/o pueden tener efectos secundarios debilitantes permanentes, que incluso un adicto no puede ignorar. Por ejemplo, metanol o alcohol de madera, es fácil de encontrar. Sin embargo, puede causar ceguera. Esta forma de realización de la presente invención utiliza dos materiales que, cuando se exponen a un volumen limitado de alcohol, agua, o una mezcla de los mismos, forma una masa no inyectable que van desde una masa insoluble, a un gel, a una suspensión viscosa. También podría
30 retardar la disolución en estos disolventes.

[0043] Por "volumen limitado", se apreciará que una pequeña cantidad de un material que es, por ejemplo, a lo sumo ligeramente soluble en agua (pero al menos ligeramente soluble en, por ejemplo, etanol, tal como etilcelulosa), sin embargo, podría disolverse, dispersarse o al menos suficientemente diluirse que no podía formar una masa no
35 inyectable, dada suficiente disolvente. Así, por ejemplo, mientras que una tableta de acuerdo con la presente invención podría, una vez disuelta, formar masa insoluble, un gel, o de otra manera aumentar la viscosidad de 20 ml de agua suficiente como para retardar la inyección, haría poco para cambiar las propiedades de, por ejemplo, un litro de agua o más. Por supuesto, sería difícil en tales circunstancias inyectar aquel litro en el cuerpo para obtener el "alto" deseado.

40 **[0044]** El segundo material que se encuentra dentro del granulado es un segundo material ligeramente soluble. Este material es a lo sumo ligeramente soluble en alcohol, pero está a menudo soluble en el mismo volumen de agua. Al igual que el primer material ligeramente soluble, cualquier material que sea seguro para la ingestión o inyección, y pueden formar una masa no inyectable bajo la condición especificada se contempla. La cantidad del segundo material ligeramente soluble presente en el granulado dependerá de los mismos criterios que se describen
45 anteriormente en relación con el primer material gelificable.

[0045] En general, un volumen limitado de acuerdo con la presente invención se define como 50 mililitros o menos, más preferiblemente 20 mililitros o menos, y aún más preferiblemente 10 mililitros o menos y lo más preferiblemente
50 5 mililitros o menos (volúmenes que podrían inyectarse). Por lo tanto, el primer material ligeramente soluble utilizado en la forma de dosificación debe ser de un tipo y está disponible en una cantidad que es suficiente para permitir que se forme una masa no inyectable y el segundo material ligeramente soluble debe ser capaz de hacer lo mismo cuando la forma de dosificación que contiene los dos se disuelve (que incluye parcialmente disuelto o donde se hace un intento de hacer que se disuelva) en un volumen limitado de agua, alcohol o ambos.

55 **[0046]** En general, tanto el primer material y el segundo material se proporcionan en el granulado en una cantidad de entre aproximadamente 1% a aproximadamente 90% en peso del granulado, cada uno, dependiendo de las propiedades deseadas, el API se utiliza, y similares. Sin embargo, generalmente, la cantidad de primer material en el granulado oscilará desde entre aproximadamente 1 a aproximadamente 90% en peso del granulado no revestido. En
60 otra realización, el primer material está presente en una cantidad de entre aproximadamente 5 a aproximadamente 75% en peso del granulado, y en otra realización de aproximadamente 10 a aproximadamente 40%. Para el segundo material, en una realización que oscila entre aproximadamente 10 a aproximadamente 75% en peso del granulado, y en otra realización entre aproximadamente 15 a aproximadamente 50% en peso del granulado. En términos de todos los excipientes (todo lo que no sea el API, la cantidad total en las partículas sin recubrimiento
65 puede variar de aproximadamente 10 a aproximadamente 99,9% en peso del granulado recubierto. Si se indica como un porcentaje del granulado recubierto, la cantidad generalmente varía de entre aproximadamente 60% a

aproximadamente 90% en peso.

[0047] No hay limitaciones específicas de tamaño de partícula con respecto a los materiales ligeramente solubles primero o segundo de acuerdo con la presente invención. Sin embargo, los materiales deben ser lo suficientemente pequeños a fin de mejorar su capacidad de formar rápidamente una masa no inyectable.

[0048] Como se describió anteriormente, el granulado comprende un primer material poco soluble y un segundo material ligeramente soluble. Sin embargo, el granulado puede incluir más de un material que es a lo sumo ligeramente soluble en agua y es al menos ligeramente soluble en alcohol y/o más de un segundo material que es a lo sumo ligeramente soluble en alcohol, pero es al menos ligeramente soluble en agua. Además, un material tercero o más ligeramente soluble se puede añadir para proporcionar un nivel similar de resistencia al abuso disolvente según sea necesario. Otros excipientes de granulación convencionales también pueden estar presentes.

[0049] Además de un API, las partículas recubiertas incluyen una grasa/cera que puede, en algunas realizaciones, ser parte de la partícula en lugar de, o además de la capa. La grasa/cera podría ser granulado con el API, con o sin otros ingredientes adicionales. Sin embargo, preferiblemente, se granula con un primer material y más preferiblemente un material primero y segundo, incluso tal como se describe en el presente documento. Por supuesto, estos materiales podrían ser simplemente mezclados entre sí y/o granular en seco juntos, o las partículas y API podrían incorporarse dentro de o en partículas discretas de grasa/cera.

[0050] Cuando está presente dentro de las partículas que contiene API, la grasa/cera generalmente representa entre el 5% y el 30% en peso de la partícula sin recubrir. Estos porcentajes pueden, sin embargo, variar dependiendo de la cantidad de materiales adicionales contenidos dentro de la partícula. Así, por ejemplo, la grasa/cera puede compensar un mayor porcentaje en peso del granulado que utiliza sólo un primer material y uno que incluye los dos, por ejemplo, etilcelulosa y HPMC.

[0051] La grasa/cera utilizada preferentemente en las partículas (también conocidas como núcleos) y revestimientos de la presente invención, y de hecho en la matriz o excipientes en composiciones y formas de dosificación, son hidrófobos y sólidos a temperatura ambiente (25°C). Las grasas son compuestos a base de ácidos grasos que tienen generalmente un equilibrio hidrófilo/lipófilo (HLB) de aproximadamente 6 o menos, más preferiblemente 4 o menos, y lo más preferiblemente 2 o menos, y también tienen un punto de fusión que es preferiblemente 30°C o más, más preferiblemente 40°C e incluso más preferiblemente 50°C. En una realización, la grasa tiene un HLB de aproximadamente 6 o menos y un punto de alrededor de 30°C o más de fusión. En otra realización, que tiene un HLB de aproximadamente 4 o menos y un punto de alrededor de 40°C o más de fusión. En otra realización, la grasa tiene un HLB de aproximadamente 2 o menos y un punto de alrededor de 50°C o más de fusión. Las grasas, incluyendo ácidos grasos y ésteres grasos de acuerdo con la presente invención pueden estar sustituidos o no sustituidos, saturados o insaturados. Sin embargo, generalmente tienen una longitud de cadena de al menos aproximadamente 14. Los ésteres en cuestión puede incluir grupos ácidos grasos unidos a los alcoholes, glicoles, y en una realización particularmente preferida, el glicerol. Con respecto a gliceroles, por ejemplo, los mono-, di-, y trigliceroles sustituidos grasos se contemplan como mezclas de los mismos. Las grasas tixotrópicas/ceras también pueden utilizarse.

[0052] Ingredientes grasos adecuados incluyen, sin limitación, los ésteres grasos de glicerol, derivados de glicérido graso, ceras y alcoholes grasos tales como, por ejemplo, behenato de glicerol (COMPRITOL®), palmitoestearato de glicerol (PRECIROL®), macroglicéridos de estearoil (GELUCIRE®50/13). Un material particularmente preferido útil de acuerdo con la presente invención es behenato de glicerol.

[0053] Las ceras son muy complejas y difíciles de clasificar. Véase Kirk-Othmer, Encyclopedia of Chemical Technology (4ª ed., 1998) Vol. 25 pp. 614-26. A menudo cumplen los criterios descritos anteriormente para las grasas (por ejemplo, HLB de aproximadamente 6 o menos y un punto de 30°C o más, HLB de aproximadamente 4 o menos y el punto de fusión de alrededor de 40°C o más, HLB de aproximadamente 2 o menos y un punto de fusión de aproximadamente 50°C o más), pero ceras que no cumplen estos criterios se pueden usar también. Ceras incluyen, sin limitación, las ceras de insectos y animales, ceras vegetales, ceras minerales, ceras de petróleo y ceras sintéticas. Particularmente preferidos son la cera de abejas, cera de carnauba, cera de condelilla, cera de montana, cera de ouricury, cera de salvado de arroz, cera de jojoba, cera microcristalina, cera de éster cetílico, cera emulsionante aniónica, cera emulsionante no iónica y cera de parafina. En una realización, la grasa/cera es un éster de ácido graso de glicerol. En otro, el éster de ácido graso de glicerol es behenato de glicerol.

[0054] Como se ilustra en las Figs. 46 y 47, gránulos recubiertos se prepararon utilizando diferentes grasas/ceras incluyendo la cera de carnauba (Strath y Pitsch, West Babylon, Nueva York, lot# 21293/07), Gelución 50-13 y Gelución 33-01 (ambos de Gattefoso, Paramus, Nueva Jersey, lot# 106058 y 102590, respectivamente). Gelución 50-13 tiene un intervalo de fusión de alrededor de 50°C y un HLB de 13. Gelución 33-01 tiene un intervalo de fusión de aproximadamente 33°C y un HLB de 1. Las formulaciones ensayadas fueron preparadas de acuerdo con los ejemplos 8, 44 y 45. Nota que Gelución 50-13 se utilizó tanto en el núcleo como en el revestimiento mientras que las partículas de Gelución 33-01 utiliza la grasa/cera sólo en el núcleo y no en el recubrimiento.

5 [0055] Tras analizar las cifras, es evidente que la cera de carnauba y Gelución 33-01 tuvieron un buen desempeño. Cera de carnauba es una cera y gelución 33/01 es ésteres de ácidos grasos de glicerol - un éster graso sustituido. Gelución 50-13 proporciona resultados inferiores. Si bien es un derivado de éster de ácido graso y tiene un punto de fusión deseable de 50°C o más, su HLB de 13 que lo convierte en demasiado hidrófilo. Como se señaló anteriormente, no todos los materiales grasos que entrarían estructuralmente dentro del ámbito de los materiales descritos tendrán un buen rendimiento. Se ha encontrado que sólo aquellos con tanto un punto de fusión de aproximadamente 30°C o más, como un HLB de menos de 6 se realizará adecuadamente. Más preferiblemente, la grasa tiene un punto de alrededor de 40°C o por encima de fusión, y un HLB de aproximadamente 4 y por debajo, y más preferiblemente tendrá un punto de fusión de aproximadamente 50°C o superior y un HLB de aproximadamente 2 y menos. Compritol ATO 888 (generalmente utilizado en los ejemplos), por ejemplo, tiene un punto de fusión de alrededor de 65°C o superior y un HLB de 2.

15 [0056] Gelución 33-01, a pesar de ser muy difícil y situándose sólo en el núcleo, y cera de carnauba, tuvieron un desempeño muy bueno. Su punto de fusión generalmente inferior puede hacer que sea más difícil a escala comercial. Sin embargo, Gelución 33-01 demuestra que incluso materiales con un punto de fusión que se acerca a los puntos finales descritas en este documento puede de hecho proporcionar partículas y formulaciones de éxito.

20 [0057] Más preferiblemente, estos materiales también se enumeran en uno o más compendios, lo que significa que han sido reconocidos para su uso en productos farmacéuticos orales.

25 [0058] La grasa/ceras usadas de acuerdo con la presente invención pueden utilizarse en una forma fundida. Sin embargo, se ha descubierto que, incluso cuando se utiliza como una forma generalmente sólida, no fundida, tal como partículas relativamente pequeñas a temperatura ambiente, pueden proporcionar algunas, si no todas las ventajas como materiales fundidos. Cualquier tamaño de partícula útil que permite la formación adecuada de las partículas, de revestimiento o en la matriz y que proporciona las propiedades deseadas de la invención pueden utilizarse. Sin embargo, en una realización, para los materiales de compritol utilizados en los ejemplos, el tamaño medio de partícula varió de entre aproximadamente 30 a aproximadamente 60 micrómetros con menos de 10% más grande que aproximadamente 100 micrómetros, todos medidos en volumen usando difracción láser. Sin embargo, una gama más amplia sin duda se contempla, de este modo partículas que tienen un tamaño medio de partícula entre aproximadamente 10 y aproximadamente 100 micras se contemplan para la grasa/cera tal como se mide mediante difracción láser. La cera de carnauba utilizada en los ejemplos tenía un tamaño de partícula de al menos 65% que pasa a través de tamices con orificios de 75 micras y al menos 40% que pasa a través de tamices con orificios de 44 micras. Esto también cumpliría con el rango de tamaño de partícula medido por difracción láser.

35 [0059] En general, el aglutinante utilizado en la granulación se puede formar *in situ* (adición de un disolvente a un material seco que, cuando se humedece, sirve como un aglutinante) o puede ser rociado en o mezclado con un disolvente. En algunos casos, el propio disolvente puede servir como un aglutinante. Por otra parte, uno o más de los ingredientes para ser contenido dentro del granulado puede ser introducido como parte del aglutinante y/o como parte de un sistema disolvente. Así, por ejemplo, el API puede ser disuelto, dispersado, suspendido o mezclado con el disolvente y/o con el aglutinante y se aplica a la superficie de las partículas de los materiales primeros y/o segundos ligeramente solubles o algún otro componente del granulado. Esto también es cierto para los excipientes descritos anteriormente. La grasa/cera, cuando está presente, se añade como un particulado seco en la granulación. En el recubrimiento, se dispersa en la solución de revestimiento.

45 [0060] Los excipientes que pueden usarse de acuerdo con la presente invención para formar granulados incluyen los que se utilizan tradicionalmente en formas de dosificación oral. En una realización preferida, el granulado puede incluir cualquiera de los excipientes como se desee, que se miden a continuación en un granulador.

50 [0061] Se ha descubierto que la producción de granulados de acuerdo con la presente invención puede proporcionar ventajas en términos de resistencia al aplastamiento mejorado y también proporcionar la liberación controlada adecuada. Sin embargo, en particular, mediante la inclusión de una grasa/cera en la partícula/granulado como se describe en el presente documento se ha descubierto inesperadamente que se puede alcanzar mejoras adicionales. Por ejemplo, se puede lograr una mejora adicional en la longitud de la liberación de API cuando se compara con una de partícula similar producida sin la grasa/cera. Como se analiza con más detalle en el presente documento, y como se muestra en la Tabla 13, en un caso, formulaciones por lo demás idénticas con y sin compritol 888 (behenato de glicerilo) en un granulado revestido en forma de tabletas se compararon.

60

65

Tabla 13

Datos de Tableta		
La tabla se ha modificado para reflejar los datos exactos		
Nº de Lote de Tableta	Tiempo de liberación $\geq 90\%$	Manipulación oral simulada (30 min)
LB3766-57	16 hora (90%)	36%
LB3766-69	8 hora (96%)	N/A
LB3766-70	20 hora (91%)	N/A
LB3766-72	20 hora (93%)	28%
LB3766-73	16 horas (94%)	64%
LB3766-87	16 (90%)	38%
LB3766-88 55N	16 hora (93%)	52
LB3766-88 74N	16 hora (90%)	50%
LB3766-89	8 hora (99%)	51%

El tiempo necesario para obtener una liberación de más de 90% era de 8 horas (96%) en el granulado sin grasa/cera. Era 16 horas (90%) para un granulado que contiene Compritol.

[0062] Por lo tanto, de acuerdo con un aspecto de la presente invención, la grasa/cera se selecciona de un tipo y se utiliza en una cantidad, en la partícula, el núcleo o ambos, de tal manera que la forma de dosificación o partículas recubiertas proporcionan al menos un aumento del 10% en la longitud de tiempo necesaria para conseguir una liberación mayor que 90% de API contenida dentro de las partículas en comparación con un particulado por lo demás idéntico sin la grasa/cera. Si un granulado sin grasa/cera libera >90% después de 14 horas, el granulado de la invención liberaría >90% después de al menos 15,4 horas. En otra realización, el incremento mínimo es de 25% y en otra realización, se realiza un aumento del 40%.

[0063] Además, como se ilustra en la Tabla 13, la presencia de una grasa/cera en el núcleo puede proporcionar ventajas en términos de resistencia al abuso, en este caso debido a la aplicación de fuerzas físicas tales como la fuerza de aplastamiento. Gránulos idénticos se producen con compritol y sin compritol en el granulado, recubierto con un recubrimiento no graso/que contiene cera, y en tabletas. Los gránulos preparados con compritol lograron una liberación mayor que 90% en 20 horas (93%), mientras que los gránulos sin compritol solamente necesitan 16 horas para llegar a una liberación mayor que 90% (94%).

[0064] La manipulación se simuló usando un mortero y mano de mortero como se describe aquí y la liberación de esas partículas se midió, y se basó en la liberación de por ciento de API a los 30 minutos. El granulado que contiene compritol ATO 888 liberó sólo 28% a los 30 minutos, mientras que los granulados sin compritol ATO 888 liberó 63%. Por lo tanto, el uso de una grasa/cera en una partícula recubierta, y en este caso partículas donde la grasa/cera se dispuso sólo en el núcleo, proporcionó tanto un mejor rendimiento en términos de propiedades de liberación prolongada como resistencia al aplastamiento.

[0065] Durante la producción de las partículas, donde se utiliza disolvente, no es necesario que el material se seque activamente en, por ejemplo, un horno, bandeja u otro dispositivo. Se puede dejar secar al aire. El granulado se puede recubrir después del secado. Cuando se aplica un recubrimiento en un lecho fluidizado, los procesos pueden continuar casi simultáneamente. Las partículas recubiertas se mezclan con al menos un excipiente tal como se describe en el presente documento y preferiblemente se comprime en tabletas llenadas en cápsulas o medidos en otras formas o paquetes a base de dosis.

[0066] La resistencia a aplastamiento de estas partículas, revestimientos, partículas y composiciones de la invención recubiertas se puede medir mediante el aplastamiento de una cantidad definida de partículas recubiertas que contienen API (o una forma de dosificación) con un mortero y mano de mortero, la colocación de los materiales triturados en una solución, tal como agua, y someter a ensayo la solución resultante para determinar la cantidad de API liberado, comparada con la de una cantidad idéntica de partículas recubiertas que contienen API con la misma cantidad de la misma capa, o forma de dosificación, sin la grasa/cera. Resistente al aplastamiento, como se describe en el presente documento, se define como la resistencia de fármacos de liberación (API) a partir de las partículas recubiertas (o forma de dosificación) a la mejora bajo la influencia de esfuerzos mecánicos. La liberación del fármaco desde la partícula recubierta se determina de acuerdo con los métodos y aparatos utilizados para medir la liberación de disolución y el fármaco tal como se describe en la última versión del United States Pharmacopoeia (capítulo <711> 2008), con o sin modificaciones. Para evaluar la resistencia a la trituración, la liberación del fármaco de las partículas recubiertas se mide inicialmente mediante la colocación de las partículas (o forma de dosificación) en un medio de disolución adecuado en el aparato USP y la medición de la cantidad de fármaco se libera durante un cierto período de tiempo. Después de someter las partículas recubiertas (o forma de dosificación) a los esfuerzos mecánicos de la liberación del fármaco de las partículas protegidas estresados o manipulados se mide entonces como se describe anteriormente. La mejora de la liberación se calcula como la diferencia en la liberación del fármaco de las partículas recubiertas en ciertos puntos de tiempo antes y después de aplicar la tensión mecánica. Cuanto

menor sea la mejora mejor será la resistencia de aplastamiento. Ejemplos de tensión mecánica incluyen, pero no se limitan a, la aplicación de compresión y/o fuerzas de cizallamiento sobre las partículas mediante el uso de mortero y morteros o cualquier otra configuración adecuada (ex. pistones y cilindros, molinos de bolas). La gravedad de la tensión puede ser controlada mediante el control de la fuerza aplicada, el período de tiempo cuando las partículas están expuestas a estrés (número de accesos infligidos por la mano del mortero/pistón, la duración de funcionamiento en el molino) y los materiales de construcción del mortero y mano de mortero (o cualquier otro equipo). Para un aspecto de esta invención, las partículas revestidas se someten a tensión mecánica mediante el uso de 130 mm OD mortero de porcelana y el mortero de 1 libra. En resumen, las partículas se colocan en un mortero de cerámica (13 cm de diámetro exterior) a continuación, mediante el uso de una mano de mortero y aplicando fuerza verticalmente hacia abajo, los gránulos o comprimidos recubiertos son aplastados por movimiento circular de 360°C. Cada círculo completo constituye 1 accidente cerebrovascular. Cada muestra se tritura mediante la aplicación de 12 golpes como se describe anteriormente. Las muestras molidas son después analizadas usando el aparato USP número 2 y se consideró los datos de disolución a los 30 minutos.

[0067] El recubrimiento de acuerdo con la presente invención comprende cualquier material polimérico que sería aceptable para el uso en la industria farmacéutica y cuya solubilidad se puede caracterizar de la siguiente manera: el material polimérico exitoso será al menos ligeramente, preferentemente poco soluble en alcohol. En contraste, el material exitoso será generalmente no más de ligeramente soluble en agua. A menudo es prácticamente insoluble en agua. Un polímero poco soluble es un polímero que requiere de 30 a 100 partes de un disolvente para disolver una parte del polímero. Un polímero ligeramente soluble requiere desde alrededor de 100 a alrededor de 1.000 partes de disolvente para disolver una parte del polímero. Tenga en cuenta, sin embargo, que estos son requisitos generales. Si la literatura del fabricante de un material particular indica que es, por ejemplo, al menos ligeramente/escasamente soluble en soluciones basadas en alcohol, entonces puede ser un candidato para su uso en un revestimiento, incluso si cuando se mide por ciertas pruebas, su solubilidad hace que no caiga en los rangos mencionados anteriormente. Materiales particularmente preferidos incluyen los previamente identificados como el primer material para su uso en un granulado. El más preferido es etilcelulosa.

[0068] Estos materiales cuando se disuelven o dispersan en un disolvente tal como se describe en el presente documento pueden impartir propiedades sorprendentes, incluyendo resistencia al aplastamiento añadido en comparación con un revestimiento idéntico aplicado con agua sola, o un alto contenido de agua disolvente con menos de aproximadamente 90% a base de alcohol de alcohol en volumen. Ellos pueden, en cambio, o también, proporcionar un tiempo de liberación mejorado de manera favorable (alargado). Generalmente, la relación de polímero a disolvente en un recubrimiento antes de que se aplique es de aproximadamente 1:100 a 1:10, y lo más preferiblemente de aproximadamente 1:15 a 1:7. Una cierta cantidad de disolvente puede ser detectada en la resultante forma de dosificación una vez que el revestimiento se seca. Sin embargo, se prefiere que la forma de dosificación contenga poco o ningún disolvente residual.

[0069] Se ha descubierto que la inclusión de una grasa/cera en el revestimiento también puede tener ventajas adicionales sobre el uso de un recubrimiento sin una grasa/cera. Además, la combinación del uso de una grasa/cera en un recubrimiento junto con una grasa/cera en el núcleo o partícula puede, en algunos casos, proporcionar incluso mayores ventajas que las que se realizarían de su uso en solo uno u otro.

[0070] En particular, como se muestra en la Tabla 14, las formulaciones que incluyen una grasa/cera se realizan mejor en términos de, por ejemplo, resistencencia al abuso, en comparación con revestimientos sin la grasa/cera.

Tabla 14

Datos de Gránulos		
Granulaciones de hidromorfona		
Descripción del proceso	Tiempo de liberación >90%	Manipulación oral simulada (30 min)
Recubrimiento del 50% (06B)	8 horas (95%)	44%
Recubrimiento del 50%, compritol en solución de revestimiento, no curado (27A)	*	21%
Recubrimiento del 50%, compritol en solución de revestimiento, curado (27B)	20 horas (90%)	15%
Recubrimiento del 50%, compritol en la granulación, no curado (-33)	*	28%
Recubrimiento del 50%, compritol en la granulación, curado (-38)	24 horas (90%)	29%
* No se liberó el 100% después de 24 horas		

[0071] De nuevo, esto se midió por la liberación relativa de API detectado después de 30 minutos con el menor

grado de liberación, indicando en general una mejor resistencia al aplastamiento. Además, el uso de un revestimiento que contiene grasa/cera podría proporcionar algún beneficio adicional en términos de la liberación de API contenido en el mismo. Tenga en cuenta que la primera entrada anterior se ilustra en la Fig. 11 por el triángulo, la cuarta entrada en la Tabla 14 se ilustra en la Fig. 11 como un diamante, y la última entrada se ilustra en la Fig. 11 con un cuadrado.

[0072] La grasa/cera usada en el revestimiento puede ser la misma o diferente que la usada en una partícula. Sin embargo, deben cumplir con todos los mismos criterios y por lo tanto todos los materiales previamente identificados como posibles grasas/ceras en relación con las partículas pueden ser utilizados como tales en los revestimientos también. Cuando se utiliza en el recubrimiento, la cantidad de grasa/cera varía generalmente de entre 10 a 30% en peso y lo más preferiblemente 20 a 30%. Esto se basa en el peso de la partícula recubierta. Alternativamente, la cantidad de grasa/cera puede ser determinada por su concentración o contenido en el líquido de revestimiento y la cantidad de líquido de recubrimiento aplicado en el aumento de peso de las partículas. La mezcla de recubrimiento o la solución pueden contener entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10% en peso de una grasa/cera. Una formulación ejemplar utilizada en los ejemplos incluía 10% de etilcelulosa en peso, 5% de grasa/cera en peso y el equilibrio era etanol (comercial).

[0073] En general, se prefiere que el material de liberación controlada es la etilcelulosa, lo que significa que debe ser utilizado en una cantidad que es capaz de proporcionar liberación controlada y resistencia al aplastamiento y se debe aplicar a partir de un alcohol a base de disolvente. Para la liberación controlada, generalmente la cantidad de material de recubrimiento polímero de liberación de control usado en un recubrimiento es de aproximadamente 10 a 60, y más preferiblemente de aproximadamente 20 a 50, y más preferiblemente de aproximadamente 25 a 40. Además, la partícula que contiene API puede proporcionar una cierta medida de liberación controlada. Por ejemplo, un granulado húmedo se puede hacer de HPMC y etilcelulosa formulado usando un sistema de disolvente de agua y alcohol. Este material puede en sí proporcionar un cierto grado de resistencia a compresión y/o liberación controlada

[0074] En una realización, el uso de la partícula recubierta que contiene grasa/cera, la presente invención proporcionará no más de aproximadamente un 25% de aumento en la liberación de API medida a 5 minutos en un ensayo de disolución USP como se identifica en el presente documento en comparación con una partícula no acentuada o forma de dosificación que es de construcción de otra manera similar sin la grasa/cera. Tenga en cuenta que esto no tiene que estar limitada a los materiales que se pueden aplicar a partir de una base de alcohol o disolvente solución como se describe aquí con respecto a los materiales resistentes al aplastamiento. Así, por ejemplo, una capa de HPMC se puede usar para recubrir el material de API seguido de una capa de recubrimiento de, por ejemplo, etilcelulosa. Estos se pueden aplicar de los mismos o diferentes sistemas de disolventes y pueden incluir los mismos o diferentes aditivos.

[0075] Como se ha indicado anteriormente en relación con las partículas, grasas/ceras en los recubrimientos se pueden usar en forma fundida. Sin embargo, preferiblemente, la grasa/cera puede ser mezclada en el material de revestimiento y se aplica, sin la aplicación de material fundido. Cuando se utiliza esta práctica, la grasa/cera se añade generalmente en una forma de un material sólido no fundido en partículas que tienen los mismos rangos de tamaño de partícula como para la grasa/cera en los núcleos, es decir, tamaños de partícula que varían de aproximadamente 10 a aproximadamente 100, más preferiblemente de aproximadamente 20 a aproximadamente 80, más preferiblemente de aproximadamente 30 a aproximadamente 70 micras. Esto se mide por volumen usando un difractor láser. La grasa/cera puede ser disuelta, suspendida y/o dispersa en el material de revestimiento. Los recubrimientos pueden aplicarse mediante cualquier procedimiento conocido, incluyendo, pero no limitado a, pulverización, inmersión, vertido, secado por pulverización, etc. También se contempla que el revestimiento puede ser una sola capa o múltiples capas, que tiene la variación, o capas uniforme de resistencia al aplastamiento.

[0076] El recubrimiento se aplica idealmente a las partículas de manera que sustancialmente completamente se reviste las partículas con material de recubrimiento. Por supuesto, en la práctica, sin comprobar cada partícula, no se puede saber que todas las partículas están recubiertas, que están todas recubiertas con un grosor específico, y/o en un grado específico. Así, el grado de recubrimiento se infiere a partir del análisis de los procesos o material a granel resultante.

[0077] Generalmente, sin embargo, se prefiere que el revestimiento tenga un espesor que resulta en un aumento de peso promedio de una partícula de aproximadamente 30% a aproximadamente 300%, y más preferiblemente de aproximadamente 50% a aproximadamente 200%, y más preferiblemente de aproximadamente 65 % a aproximadamente 150%. Estos números reflejan cualquier tipo de aditivos de revestimiento como parte del revestimiento. Estos valores medios de aumento de peso corresponden al material de recubrimiento presente en una cantidad de entre aproximadamente 20 y aproximadamente 75% en peso de partículas revestidas o granuladas, y más preferiblemente 30 a 60% en peso de la partícula recubierta o granulada.

[0078] Una vez revestido con el revestimiento, generalmente se prefiere que el API recubierto que contiene partículas tenga un tamaño medio de partícula de aproximadamente 300 a aproximadamente 1.200 micrómetros, y más preferiblemente de aproximadamente 400 a aproximadamente 1.000 micrómetros, y lo más preferiblemente aproximadamente 500 a aproximadamente 800 micras cuando se ensayaron mediante un método de agitación por

tamiz por peso. En otra realización preferida, las partículas recubiertas que contienen API preferiblemente tienen una distribución del tamaño de partícula en la que no más de aproximadamente 10% son de menos de 75 micras, y no más de 10% son más grandes de 1400 micras. Una vez más, absorciones y subyacentes podrían descartarse.

5 **[0079]** En un aspecto de los productos y procesos de la presente invención, las partículas recubiertas se pueden curar. De hecho, las propias partículas pueden ser curadas, a continuación, recubiertas, y después curadas de nuevo. Alternativamente, las partículas pueden ser curadas, recubiertas y no curadas de nuevo, o las partículas pueden ser no curadas, recubiertas, y a partir de entonces la partícula de revestimiento puede ser curada. Preferiblemente, sin embargo, dos etapas discretas de curado se llevan a cabo. Por "curado" se entiende que sólo el
10 secado de las partículas o partículas recubiertas es generalmente insuficiente. El curado trasciende la aplicación de energía a niveles y tiempos meramente necesarios para eliminar sustancialmente el agua superficial (en general a una cantidad menor que 10%, más preferiblemente menos de aproximadamente 5% en peso). En lugar de ello, el curado que se define en el presente documento puede llevarse a cabo por calentamiento de las partículas o
15 partículas recubiertas en un lecho fluidizado hasta que la temperatura alcance el punto de fusión o intervalo de la grasa/cera utilizada. A continuación, la temperatura se mantiene al punto de fusión/intervalo de la grasa/cera de +/- 5°C durante al menos 15 minutos. En los ejemplos usando compritol, se utilizaron 30 minutos a 70°C, a menos que se especifique lo contrario.

[0080] Como se puede demostrar de la Tabla 14, para las formulaciones por lo demás idénticas, el curado puede, en
20 algunos casos, proporcionar beneficios adicionales en términos de la longitud relativa de la liberación de API y/o resistencia al aplastamiento. Las tres primeras composiciones de la Tabla 14 fueron granulados recubiertos de una capa con un material de revestimiento 50% (esto significa que 100% por ciento en peso de material de revestimiento se añadió con respecto al peso del granulado no revestido). Las partículas en la primera entrada utiliza un recubrimiento sin compritol (estearato de magnesio en vez) y no curado. La segunda entrada era un granulado
25 recubierto con compritol y no curado. La tercera entrada en la Tabla 14 fue el mismo granulado recubierto como en la entrada 2, sin embargo, se curó la partícula recubierta. Ningún curado se realizó sólo en el la partícula sin recubrimiento.

[0081] Las tres formulaciones incluyen partículas idénticas (46,6% hidromorfona HCl, 36,4% de HPMC, 17,0% EC) y
30 una capa de 50% de 2:1 a etilcelulosa: (estearato de magnesio o compritol 888) aplicado con un disolvente de etanol (10% CE, 5% compritol, 85% de etanol (comercial)). El recubrimiento sin compritol o curado resultó en liberación mayor que 90% en 8 horas (95%) mientras que el compritol sin curar granulado recubierto libera 84% a las 12 horas. La liberación mejorada de versión curada liberó el 90% en 20 horas.

[0082] Además, la liberación a los 30 minutos siguientes de manipulación indebida simulada pasó de 44% a 21% a
35 un mínimo del 15%, respectivamente. Por lo tanto, el granulado de compritol curado recubierto proporciona la liberación más larga y liberación más baja en el momento de manipulación - mejor que la que resulta de un recubrimiento que contiene compritol sin curar y aproximadamente dos veces mejor que el material sin una grasa/cera en cada estructura. En algunos casos, la curación de la partícula y la curación del revestimiento puede
40 proporcionar beneficios acumulativos. En otras ocasiones, no. Tenga en cuenta que cuando se utilizó compritol en el granulado y no en el revestimiento, no parece haber ninguna diferencia significativa si el núcleo se curó (ambos liberados sobre 90% a las 24 horas). Sin embargo, los granulados recubiertos ambos dieron incluso una liberación más larga, y mejoraron el rendimiento de manipulación sobre un núcleo y revestimiento sin grasa/cera.

[0083] La Tabla 15 proporciona los datos a partir de los 11 lotes de materiales granulados/recubiertos,
45 representados gráficamente en las figuras. 12-45 cuyas formulaciones se describen en los ejemplos. Los mismos 11 lotes de materiales se utilizan en todas las figuras, aunque fueron dispuestos de manera diferente para fines de proporcionar perspectivas adicionales sobre el efecto de la adición de una grasa/cera a un núcleo, el revestimiento o
50 ambos, con y sin curación. Todos los núcleos eran idénticos, salvo que donde se indique, los núcleos incluyen ya sea 10 o 20 por ciento de compritol 888 (behenato de glicerilo de Gattefosse (Paramus, NJ, EE.UU.).

55

60

65

TABLA 15

Nº de Lote	Descripción	Liberación 4/8/16 horas	Liberación de abuso de 30 min
3766-06B	Núcleo*-No compritol y no curado**- Revestimiento*** - sin compritol y no curado	88%/95%/97%	44%
3766-33	Núcleo - 20% compritol y curado- Revestimiento - sin compritol y no curado	35%/54%/79%	28%
3766-38	Núcleo - 20% compritol y aplicación de recubrimiento curada - sin compritol y no curado	24%/47%/78%	29%
4002-40A	Núcleo - 20% compritol y no curado- recubrimiento - compritol y no curado	23%/43%/67%	7%
3766-27A	Núcleo-sin compritol y no curado - revestimiento - compritol y no curado	66%/80%/87%	21%
3766-27B	Núcleo-n compritol y no curado - revestimiento - compritol y curado	44%/71%/87%	15%
4002-31B	Núcleo - 10% compritol y curado - revestimiento (50%) - compritol y curado	13%/34%/61%	6%
4002-31A	Núcleo - 10% compritol y curado - revestimiento (40%) - compritol y curado	41%/70%/91%	15%
4002-21	Núcleo -20% compritol y revestimiento curado de compritol y curado	12%/27%/51%	9%
4002-54	Núcleo - 10% compritol y no curado - revestimiento - 40% de compritol que contiene recubrimiento y no curado	60%/84%/97%	23%
4002-46	Núcleo - 10% compritol y curado - revestimiento - 40% de recubrimiento que contiene compritol y curado	39%/65%/87%	17%
<p>* Núcleos fueron todas las partículas de la invención que fueron granulados húmedos. Sus composiciones están en los ejemplos. Compritol porcentual se informó en peso del núcleo no recubierto.</p> <p>** Ver ejemplos.</p> <p>*** Tenga en cuenta que todos los revestimientos de esta tabla incluyen 10% de etilcelulosa, 5% de cualquiera de Compritol (donde una entrada dice "compritol" en el revestimiento), o estearato de magnesio (de otra manera) y 85% en peso de etanol cuando se aplica. Todos los revestimientos se aplicaron de manera que constituyen cerca del 50% en peso del peso final de las partículas recubiertas (cuando se seca) (alrededor de 100% de ganancia de peso basado en el peso de las partículas no recubiertas), a excepción de 4002-46 y 4002-54 que se aplica a un nivel de recubrimiento del 40%.</p>			

[0084] Como se puede observar a partir de los datos anteriores resumidos, se pueden observar algunas tendencias generales. El curado ralentiza la liberación normal sin importar donde se distribuye la grasa/cera. Su efecto, sin embargo, puede variar ampliamente.

[0085] Cuando una grasa/cera está en el núcleo o sólo el revestimiento, el curado tiende a proporcionar reducciones significativas en la liberación tras manipulación simulada por aplastamiento. Sin embargo, cuando una grasa/cera es tanto el núcleo como el revestimiento, el curado no parece tener tan un efecto dramático sobre la resistencia al abuso. Sin una grasa/cera en el núcleo o el revestimiento, el rendimiento de los gránulos incluyó el más alto nivel de liberación después del abuso de prueba simulada a los 30 minutos y una liberación casi completa por cuatro horas. Véase lote 3766-06B. La adición de una grasa/cera a la base a un nivel de 20% proporciona una mejora significativa, no sólo en términos de una liberación total más larga, pero en términos de una reducción en la cantidad de liberación a los 30 minutos tras la prueba de abuso simulado. Véase el lote 3766-33, 3766-38 (nótese que 4002-40A tenía compritol en el núcleo y la capa). Compritol solo en el revestimiento, no en el núcleo (núcleos recubiertos hasta una ganancia de peso 100% con una solución/suspensión de 10% de etilcelulosa, 5% de compritol en 85% de etanol en peso) no proporcionó una mejora significativa en términos de liberación. Véase un lote 3766-27A y 3766-27B. Sin embargo, la adición del compritol al revestimiento, en este caso particular, proporciona generalmente una mejora significativa en términos de resistencia al abuso. Tras comparación de los lotes 4002-40A 3766-27B y, está claro que es ventajoso tener una grasa/cera, tanto en el núcleo como en el revestimiento.

[0086] De hecho, ni siquiera tener una menor cantidad de compritol en el núcleo puede ser ventajoso. El lote 4002-

31B incluyó 10% de compritol en el granulado que se cura y se recubre con un recubrimiento que contiene compritol que también fue curado. Sin embargo, como se ilustra por sorteo 4002-21, 20% compritol en el núcleo, junto con un recubrimiento con una grasa/cera que fue curada proporciona quizás el mejor rendimiento en términos de liberación a largo plazo y números de resistencia muy similares al abuso de 30 minutos en comparación con una cantidad menor de compritol en el núcleo. Los lotes restantes 4002-54 y 4002-46 incluyen una cantidad ligeramente menor de material de recubrimiento y, además, el lote 4002-46 tenía un gránulo curado y un recubrimiento curado.

[0087] Se apreciará que en el diseño de una forma de dosificación particular para un API particular, no puede ser deseable maximizar la duración de la liberación y/o aplastamiento o resistencia a los disolventes. Cada producto puede tener que cumplir con criterios únicos. La adición de una grasa/cera para tanto el núcleo como el recubrimiento y el curado, mientras que en algunos casos la maximización de liberación y resistencia al abuso puede ser indeseable. Sin embargo, los descubrimientos incorporados en la presente invención dan al formulador un control mucho mayor y pueden permitir la adaptación de una formulación particular sin tener que ajustar otros excipientes o añadir estructuras adicionales. Si la liberación es demasiado larga, se puede quitar el curado. Si eso no es suficiente, se puede eliminar la grasa/cera, ya sea la partícula o el recubrimiento. Si posteriormente la evolución de liberación está bien, pero la resistencia al abuso es insuficiente, el curado del núcleo podría ser utilizado. Y, grasa/cera también se pueden añadir a la matriz o excipientes mezclados con el material en partículas revestidas para mejorar las características. Del mismo modo, la adición de una grasa/cera a la matriz puede proporcionar resistencia a los disolventes. En algunos casos, sin embargo, un aumento de una propiedad puede ir en detrimento de otro. Sin embargo, se puede lograr un equilibrio de propiedades globales.

[0088] Se tendrá que evaluar caso por caso el grado en que cualquier cambio o combinación de cambios afectarán a cualquier formulación dada. Sin embargo, la presente invención permite ajustes relativamente simples que pueden ser evaluados con rapidez y decisión para cualquier activo dado con materiales estándar a bajo costo y con el fin de llegar a un equilibrio óptimo de liberación y resistencia al abuso.

[0089] El recubrimiento puede también, opcionalmente, incluir uno o más de los siguientes: 1) agentes de canalización; 2) plastificantes; 3) agentes antiadhesivos); 4) agentes antiespumantes; 5) colorante; y 6) modificadores de la viscosidad.

[0090] Los agentes de canalización, también llamados formadores de poros, pueden ser añadidos en el recubrimiento al disolverse o dispersarse en el disolvente y, preferiblemente, son inertes y no alterarán químicamente el polímero utilizado en el revestimiento. Están destinados a filtrarse hacia el exterior de la capa a la exposición a medios acuosos (estómago contenido/intestino), creando canales dentro de la capa para facilitar el proceso de liberación del fármaco. Este término y el mecanismo son bien reconocidos, pero no siempre son representativos de una descripción exacta de lo que está ocurriendo. No obstante, estos materiales son conocidos como agentes de canalización. Cuando se utilicen correctamente, cualquiera que sea el nombre o mecanismo, pueden alterar la liberación de API.

[0091] Ejemplos de la canalización de agentes incluyen sales como cloruro de sodio, carbonatos de sodio, bicarbonato, citrato, fosfatos de calcio, cloruros de potasio etc, azúcares como la sacarosa, glucosa, lactosa, manitol, sorbitol, polímeros como HPMC, MC, HPC, CMC, polietileno glicol, poloxámero, PVP, ácido poliacrílico, alcohol de polivinilo y copolímeros de injerto o de bloques de tales polímeros, y preferiblemente poloxámeros. Estos se pueden incluir en niveles de 0 a 50% basado en el peso de polímero seco del material de recubrimiento, más preferiblemente 1-40% y más preferiblemente 5 a 30%.

[0092] Los agentes antiadhesivos, también llamados antiadherentes o agentes de deslizamiento o agentes de separación, se utilizan para reducir la pegajosidad y aglomeración durante el proceso de recubrimiento y se pueden usar en el presente documento. Ejemplos de estos materiales incluyen: estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, talco, caolín, y cloruro de amonio estearil. Cuando se usan, se pueden usar a niveles de 0 a 100% basado en el peso de polímero en seco de los materiales de recubrimiento, más preferiblemente 20 a 80%, más preferido 20 a 50%. El preferido es estearato de magnesio.

[0093] Los plastificantes también pueden utilizarse en el revestimiento para reducir la temperatura de transición vítrea del polímero para mejorar el proceso de formación de la película durante el revestimiento o tratamiento térmico posterior. También imparten flexibilidad. Se añaden al revestimiento al ser disuelto o dispersado en el disolvente. Los ejemplos de plastificantes incluyen citrato de trietilo, triacetina, polietilenglicoles, propilenglicol, citrato de acetil trietilo, citrato de acetil tributilo, ftalato de dibutilo, ftalato de dietilo, citrato de tributilo, sebacato de dibutilo, sebacato de dietilo, aceite de ricino, Myvacet 9-40, de glicerilo tributirato. Estos se pueden usar a niveles de 0 a 150% basado en el peso de polímero seco del recubrimiento, más preferiblemente de 1 a 50%, lo más preferible de 5 a 30%.

[0094] Los agentes antiespumantes de la capa se pueden utilizar para reducir la formación de espuma durante el proceso de preparación de dispersión/solución de revestimiento. Los ejemplos incluyen agente antiespumante a base de silicona, como el Antiespumante FG-10 fabricado por Dow Corning. Agentes anti-espumantes se pueden usar a niveles de 0 a 10% basado en el peso seco de polímero del recubrimiento, 0,1-5% y 0,5 a 5%.

5 [0095] Para la diferenciación de productos y con fines estéticos, se pueden usar colorantes. Los ejemplos incluyen lagos FD&C y D&C, dióxido de titanio, carbonato de magnesio, talco, sílice pirogénica, óxidos de hierro, negro de canal, colorantes naturales y colorantes insolubles. Los colorantes que pueden ser usados en una cantidad de 0-25% del peso seco de polímero de recubrimiento, 0,5 a 10, 1 a 5%.

10 [0096] Para reducir la viscosidad de la solución de polímero/dispersión mientras se mantiene un alto contenido de polímero para facilitar el proceso de revestimiento, se pueden usar modificadores de la viscosidad. Su nivel debe ser cuidadosamente seleccionado para reducir la viscosidad sin ninguna separación de fases perjudicial. Ejemplos de estos materiales incluyen sales con alto orden en serie de hofmeister incluyendo citrato de sodio y cloruro de sodio que se puede usar a niveles de 0 a 0,1 mol/litro de la solución de recubrimiento/dispersión, más preferiblemente de 0,001-0,05, más preferido 0.005 -0.03 mol/L, basado en el peso del recubrimiento.

15 [0097] Las composiciones y formas farmacéuticas de la invención se pueden usar terapéuticamente solo o con excipientes adicionales. Estos se pueden tomar como un polvo, rociado en alimentos como compota de manzana, se carga en cápsulas, o comprimidos en una forma de dosificación de tableta. Sin embargo, se ha encontrado que la adición de una grasa/cera para una forma de dosificación que también incluye una grasa/partícula recubierta que contiene cera de la presente invención puede proporcionar beneficios adicionales en términos de liberación y/o resistencia al abuso. En particular, el uso de una grasa/cera en la mezcla con las partículas recubiertas de la invención puede proporcionar resistencia a los disolventes. Sin embargo, puede además o en lugar proporcionar ventajas en la resistencia al aplastamiento y/o lanzamiento controlado.

20 [0098] La grasa/cera se puede usar solo como la matriz o, junto con otros excipientes, puede comprender la matriz que constituye el resto de cualquier composición o forma de dosificación (por encima de las partículas recubiertas de la invención). En este contexto, "matriz" significa en general el resto de la composición o forma de dosificación. La grasa/cera se puede utilizar en cualquier forma, pero en algunos casos se puede utilizar en la forma de una segunda forma de partículas.

25 [0099] La segunda partícula que contiene el material de grasa/cera se puede proporcionar en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente el 50% por unidad de forma de dosificación (por ejemplo, comprimido). Preferiblemente, la unidad de forma de dosificación puede contener de aproximadamente 2,5% a aproximadamente 30% de grasa por unidad de forma de dosificación total/partículas por unidad, más preferiblemente de aproximadamente 5% a aproximadamente 25%, que contiene cera. Estos porcentajes en peso son también para el porcentaje en peso en la composición de forma pre-dosis, que contendría porcentajes en peso igual a la forma de dosificación final. Las partículas de grasa/cera en la matriz se pueden seleccionar de los mismos materiales identificados para la grasa/cera que se encuentra en las partículas recubiertas y pueden tener los mismos tamaños de partículas.

30 [0100] Puede ser posible modificar el activo a la grasa/relación de cera para proporcionar el efecto óptimo con respecto a las propiedades de resistencia de disolvente potencial químico de la forma de dosificación. Equilibrio químico o resistencia a los disolventes en comparación con los parámetros de liberación retardada deseados de la forma de dosificación también deben ser considerados. En consecuencia, dos factores generales pueden estar implicados: primero, el espesor y el tipo de material de revestimiento empleado; y en segundo lugar, la cantidad de partículas de grasa/cera en la forma de dosificación. En otras palabras, la liberación de ingrediente activo podría ser controlada mediante la modificación del material de liberación de recubrimiento/extendido en combinación con el sistema de partículas dual que podría crear un camino tortuoso que retrasa el producto químico o el acceso de disolvente a la primera de partículas activas, por lo tanto la difusión del fármaco. Las variaciones en estos factores afectan a la resistencia química y los parámetros de liberación retardada, además de la manipulación física/resistencia al aplastamiento.

35 [0101] Las primeras partículas que contienen el API y la grasa/cera y la segunda partícula que contiene el material de grasa/cera se pueden combinar para formar mezclas de partículas antes de formar la forma de dosificación resultante. Ingredientes o excipientes adicionales o secundarios se pueden combinar como parte del proceso de preparación de la forma de dosificación resultante, *por ejemplo*, tableta. Por ejemplo, la formulación de la forma de dosificación puede incluir lactosa y EMCOMPRESS (dihidrato de fosfato de calcio dibásico) secado por pulverización.

40 [0102] Las formas de dosificación de este aspecto de la invención se pueden preparar de acuerdo con cualquier proceso. En una realización, sin embargo, el siguiente proceso se utiliza para preparar la primera partícula de la composición de la invención, el API y la grasa/cera se pueden mezclar con polímeros en un granulador primero como una mezcla seca. A continuación, una solución de polímero se puede añadir a la mezcla, y el proceso continúa durante la adición de la solución hasta que se consiga la granulación. Los gránulos resultantes se pueden secar parcialmente hasta que se alcance la pérdida deseada de valor de secado de la formulación dada. Los gránulos entonces se pueden moler en un molino de granular y después se secaron a un LOD de menos de 5%, por ejemplo. Estas partículas pueden, en lugar de o además, curarse.

45 [0103] A continuación, los gránulos se pueden revestir entonces (con etilcelulosa en solución de etanol, por ejemplo)

y con estearato de magnesio o compritol en una parte inferior por pulverización en lecho fluido, hasta que el nivel de capa deseado se obtenga. Los gránulos pueden a continuación secarse y, opcionalmente, curarse y mezclarse junto con las segundas partículas de grasa/cera y otros excipientes para formar una mezcla común. Esto entonces se puede dosificar o medir en cantidades discretas y empaquetarse, llenarse, y/o comprimirse en tabletas.

5 **[0104]** Aunque se requiera al menos un API, se contempla que múltiples APIs también se pueden usar. "API", o
 ingredientes farmacéutico activo, de acuerdo con la presente invención incluyen materiales capaces de ser
 partículas, materiales propensos a ser objeto de abuso por personas, o de otra manera útil en la presente invención.
 10 Tales ingredientes activos pueden incluir ingredientes sistemáticamente distribuibles farmacéuticos, vitaminas,
 minerales, suplementos dietéticos, así como fármacos no sistemáticamente distribuibles. Una combinación o mezcla
 de cualquiera de los anteriores también se contemplan en la presente invención. Ingredientes farmacéuticos pueden
 incluir, sin limitación, antiácidos, analgésicos, estimulantes, pastillas para dormir, hipnóticos, antipiréticos,
 antimicrobianos, ansiolíticos, laxantes, antidepresivos, antiidiuréticos, antifatigantes, antiespasmódicos,
 15 antiinflamatorios, antibióticos, diuréticos, anoréxicos, antihistamínicos, antiasmáticos, antiidiuréticos, antifatulentos,
 agentes antimigraña, antiespasmódicos, sedantes, antihiperactivos, antihipertensivos, tranquilizantes,
 descongestivos, inmunosupresores, anticánceres, antivirales, antiparasitarios, antifúngicos, antieméticos,
 antidepresivos, antiepilépticos, anestésicas locales, agentes vasoactivos, antiasmáticos, relajantes de músculo
 esquelético, medicamentos para el parkinsonismo, antipsicóticos, factores de crecimiento hematopoyéticas,
 20 antihiperlipidémicos, anticoagulantes, fibrinolíticos, antitrombóticos, hormonas, proteínas terapéuticas y péptidos,
 antiarrítmicos, antianginosos, bloqueadores beta y combinaciones de los mismos. También se incluyen como API de
 acuerdo con la presente invención los fármacos e ingredientes farmacéuticamente activos descritos en Mantelle,
 Patente de EE.UU. nº 5.234.957, en las columnas 18 a 21. En una forma de realización de acuerdo con la presente
 invención, las API son preferiblemente agentes farmacéuticos que tienen una alta probabilidad de abuso por parte
 25 de personas. En otra realización preferida de la presente invención, el API es un medicamento para el dolor tal como
 un analgésico narcótico o no narcótico que se enumeran en las páginas THER-2 y THER-3 del Índice Merck, 13ª
 Ed., Publicado por Merck & Co., Inc., de Whitehouse Station, NJ, derechos reservados 2001. Los analgésicos
 narcóticos incluyen, pero no se limitan a, los analgésicos, los analgésicos, los opioides como la oxicodona, codeína,
 hidrocodona, morfina, hidromorfona, oximorfona, metadona, propoxifeno, meperidina, fentanilo, buprenorfina,
 30 butorfanol, dezocina, acetato de levometadilo, levorfanol, nalbufina, pentazocina, remifentanilo, sufentanilo,
 tramadol; los estimulantes como la anfetamina, la metanfetamina, dexanfetamina, metilfenidato, dextroanfetamina,
 pemolina; sedantes e hipnóticos incluyendo barbitúricos como amobarbital, aprobarbital, butabarbital, mephobarbital,
 menobarbital, secobarbital; benzodiazepinas como alprazolam, clonazepam, diazepam, estazolam, flurazepam,
 halazepam, lorazepam, midazolam, quazepam, temazepam, triazolam, prazepam, oxazepam, otras clases de
 35 fármacos incluyen modafinilo y armodafinil. API particularmente preferidos incluyen la oxicodona, fentanilo y la
 hidromorfona. Las sales de todos los API también se contemplan como isómeros estereogénicos, polimorfos y
 solvatos.

[0105] Tal como se utiliza en esta descripción, el término "vitamina" se refiere a sustancias orgánicas que se
 requieren en la dieta. Para los fines de la presente invención, la vitamina incluye, sin limitación, tiamina, riboflavina,
 40 ácido nicotínico, ácido pantoténico, piridoxina, biotina, ácido fólico, vitamina B12, ácido lipoico, ácido ascórbico,
 vitamina A, vitamina D, vitamina E y vitamina K. También se incluyen dentro del término vitamina las coenzimas de
 las mismas. Las coenzimas son formas químicas específicas de vitaminas. Coenzimas que pueden ser útiles en la
 presente invención incluyen pirofosfatos de tiamina (TPP), mononucleótidos de flavina (FMM), dinucleótido de
 45 adenina de flavina (FAD), dinucleótido de adenina de nicotinamida (Y), fosfato de dinucleótido de adenina de
 nicotinamida (NADP) Coenzima A (CoA) fosfato de piridoxal, biocitina, ácido tetrahidrofólico, coenzima B12,
 lipoilisina, 11-cis-retinal, y 1,25-dihidroxicolecalciferol. El término vitamina también incluye colina, carnitina, y
 carotenos alfa, beta y gamma.

[0106] Tal como se utiliza en esta descripción, el término "mineral" se refiere a sustancias inorgánicas, metales, y
 50 similares requeridos en la dieta humana. Así, el término "mineral" como se utiliza aquí incluye, sin limitación, calcio,
 hierro, zinc, selenio, cobre, yodo, magnesio, fósforo, cromo y similares, y mezclas de los mismos.

[0107] El término "suplemento dietético" como se usa aquí significa una sustancia que tiene un efecto nutricional
 apreciable cuando se administra en pequeñas cantidades. Los suplementos dietéticos incluyen, sin limitación,
 55 ingredientes tales como polen de abeja, salvado, germen de trigo, algas, aceite de hígado de bacalao, ginseng, y
 aceites de pescado, aminoácidos, proteínas y mezclas de los mismos. Como se apreciará, los suplementos
 dietéticos pueden incorporar vitaminas y minerales.

[0108] La cantidad de principios activos en la composición puede variar en gran medida. En términos de la
 60 proporción de la partícula sin recubrimiento que es API, que puede variar de aproximadamente 0,1% a
 aproximadamente 90% en peso de la partícula sin recubrir o granulado, y más preferiblemente en una cantidad de
 aproximadamente 1% a aproximadamente 80% en peso, y más preferiblemente en una cantidad de
 aproximadamente 20% a aproximadamente 60% en peso de la partícula sin recubrir. En términos de la proporción
 65 de la partícula recubierta, la cantidad de fármaco puede variar de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 75%
 en peso de la partícula recubierta, y más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 10% a
 aproximadamente 40% en peso de la partícula recubierta.

5 **[0109]** La cantidad de granulados y/o partículas revestidas dentro de una forma de dosificación puede variar en gran medida y puede depender, entre otras cosas, del tipo y propiedades del API, la densidad, la friabilidad, dureza, etc., de las partículas de el API, la condición que está destinada a tratar o prevenir, el tamaño, el peso, la edad y condición del paciente, la cantidad y tamaño de otros ingredientes, el tamaño de las partículas recubiertas, la composición global, el tamaño y la naturaleza de la forma de dosificación , el número de formas de dosificación por dosis, se entregue o no más de un API a partir de la forma de dosificación, etc. se prefiere que la forma de dosificación proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un API a un paciente en necesidad del mismo. Las partículas revestidas están presentes preferiblemente en una o más formas de dosificación en una cantidad suficiente para proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz del al menos un API. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" es la cantidad o cantidad de un API o ingrediente activo que es suficiente para provocar la respuesta terapéutica requerida o deseada, o en otras palabras, la cantidad que es suficiente para provocar una respuesta biológica apreciable cuando se administra a un paciente. La dosis no tiene que ser óptima, ni siquiera proporcionar una cura o alivio sintomático. Generalmente, la cantidad total de partículas recubiertas de cualquier forma de dosificación individual es una cantidad que es capaz de proporcionar entre aproximadamente 10 microgramos y aproximadamente 2 gramos de API por forma de dosificación, más preferiblemente de aproximadamente 0,1 miligramos y aproximadamente 1 gramo de API por forma de dosificación y aún más preferiblemente de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 800 miligramos por forma de dosificación. Por lo tanto, será necesaria una cantidad de partículas recubiertas suficiente para proporcionar esa cantidad de principios activos por forma de dosificación. Es comprensible que la cantidad variará debido a los factores discutidos anteriormente. Como ejemplo no limitante, el doble de partículas que tiene un 25% en peso de carga de API serían necesarias para proporcionar la misma cantidad de principios activos, en una tableta por lo demás idéntica, que tiene partículas con una carga de 50% de el API.

25 **[0110]** Como se usa con referencia a una vitamina o mineral, el término "cantidad eficaz" significa una cantidad de al menos aproximadamente 10% de la Cantidad Diaria Recomendada de EE.UU. ("RDA"), de dicho ingrediente particular para un paciente. Por ejemplo, si un ingrediente pretendido es la vitamina C, entonces una cantidad eficaz de vitamina C incluiría una cantidad de vitamina C suficiente para proporcionar 10% o más de la RDA.

30 **[0111]** Se contempla que la composición de la presente invención también puede incluir al menos otro ingrediente o excipiente además de la partícula recubierta que contiene API y, opcionalmente, cualquier grasa/cera en la matriz de extra-partículas. El otro ingrediente o excipiente puede incluir, pero no se limita a, otras API, el sabor de agentes de enmascaramiento, aglutinantes, cargas, azúcares, edulcorantes artificiales, polímeros, agentes aromatizantes, agentes colorantes, lubricantes, deslizantes, bio- o muco-adhesivos, modificadores de viscosidad, agentes tensioactivos, tampones, agentes disgregantes, etc. la cantidad de uno cualquiera o más de estos ingredientes variará con la cantidad de recubrimiento CR (incluyendo etilcelulosa), polímeros adicionales, API, tamaño de partícula API, y la forma de dosificación, la forma de la forma de dosificación, cómo se utilizan los ingredientes, qué ingredientes se utilizan, el número de formas de dosificación que conformarán una dosis, la cantidad de API por dosis y similares. Cualquier combinación o cantidades se contemplan suficientemente para permitir la creación de una forma resistente al aplastamiento, resistente a los disolventes, almacenable de dosificación de acuerdo con la presente invención.

45 **[0112]** "Agente de enmascaramiento del sabor" de acuerdo con la presente invención incluyen cualquier cosa que se sabe que se utiliza como agente enmascarador del sabor en este arte. Agentes enmascaradores del sabor preferidos de acuerdo con la presente invención pueden incluir Eudragit E-100, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, goma laca, zeína, carbómeros, grasas, ceras, mono-, di-, tri-glicéridos, compritol, precirol, geluciones, poloxámeros, quitosanos modificados, carragenanos, trimelitato de acetato de celulosa, ftalato de metilcelulosa de hidroxipropilo, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, copolímeros de ácido metacrílico incluyendo Eudragit L 100, S 100, L30D-55, ftalato de polivinilo (PVAP). Agentes enmascaradores del sabor pueden utilizarse en cantidades convencionales y preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 0 a aproximadamente 50% en peso de la forma de dosificación total y más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 40% en peso de la forma de dosificación total, y más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 10% a aproximadamente 30% en peso de la forma de dosificación total.

55 **[0113]** Los aglutinantes pueden ser cualquier cosa conocida por ser utilizado como aglutinantes. Estos materiales se utilizan para añadir cohesión a los polvos y proporcionar la unión necesaria para formar gránulos que se pueden comprimir en comprimidos duros que tienen una resistencia mecánica aceptable para soportar el procesamiento posterior o el envío y manipulación. Algunos aglutinantes que pueden ser útiles en la presente invención incluyen goma arábiga, tragacanto, gelatina, almidón (tanto modificado como sin modificar), materiales de celulosa tales como metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio, ácidos algínicos y sales de los mismos, silicato de magnesio y aluminio, polietilenglicol, goma guar, ácidos de polisacáridos, bentonitas, azúcares, azúcares invertidos, y similares, grasas, ceras, polivinilpirrolidona, polimetacrilato y otra acrílico y polímeros de vinilo de base. Los aglutinantes se pueden utilizar en cantidades convencionales y preferiblemente en una cantidad de alrededor de 0 en peso a aproximadamente 50 y más preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 por ciento en peso de la forma de dosificación total.

5 [0114] Los rellenos pueden ser cualquier cosa conocida por ser utilizada como material de relleno. Algunos rellenos que pueden ser útiles en la presente invención incluyen manitol, dextrosa, sorbitol, lactosa, sacarosa y carbonato de calcio. Los rellenos pueden usarse en cantidades convencionales y preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 0 a aproximadamente 90, y más preferiblemente aproximadamente 10 a aproximadamente 50.

[0115] Un tipo particularmente preferido de relleno que se puede usar es azúcares. Los azúcares que pueden utilizarse en la presente invención incluyen azúcar, alcoholes de azúcar, cetosas, sacáridos, polisacáridos, oligosacáridos y similares, así como celulosas y celulosas modificadas.

10 [0116] Los azúcares también pueden incluir la compresión directa y/o azúcares de compresión no directa. Azúcares de compresión directa no particularmente preferidos incluyen, sin limitación, dextrosa, manitol, sorbitol, trehalosa, lactosa y sacarosa. Por supuesto, estos azúcares generalmente existen como un azúcar de compresión directa, es decir, un azúcar que ha sido modificado para aumentar su compresibilidad y/o el flujo, o un azúcar de compresión no directa que no tiene suficiente capacidad de flujo y/o compresibilidad para permitir que se utilice en las prensas de alta velocidad de procesamiento y de múltiples tabletas sin algún tipo de aumento, tales como, sin limitación, un deslizante para aumentar el flujo, la granulación para aumentar el flujo y/o la compresibilidad y similares. Por supuesto, las técnicas de granulación, como también se pueden utilizar para convertir algo que inicialmente tiene suficiente flujo y compresibilidad para ser considerado un azúcar de compresión directa antes de procesarse en un azúcar de compresión no directa también. Esto se puede medir directamente mediante la compresión de los comprimidos preparados solamente a partir de un azúcar y comparando el flujo y compresibilidad tanto antes como después de procesarse. Si el flujo y/o la compresibilidad se reducen después de procesar el material es probable que se han convertido en un azúcar de compresión no directa. Se apreciará sin embargo, que si la reducción de las propiedades se suficiente para requerir el aumento o procesamiento adicional antes de que el azúcar se utilice en un proceso comercial dependerá de un número de factores que incluyen la cantidad utilizada, el tipo de equipo de procesamiento usado, y la formulación global. En general, sin embargo, se requiere algún tratamiento adicional o aumento. Si bien no es definitivo, a veces un azúcar de compresión no directa tendrá al menos aproximadamente 90% de sus partículas más pequeñas que aproximadamente 200 micrómetros, y más preferiblemente 80% más pequeñas que aproximadamente 150 micras.

20 [0117] La cantidad de azúcar total puede variar de aproximadamente 0 a aproximadamente 90. Más preferiblemente, la cantidad de azúcar oscilará desde aproximadamente 5 a aproximadamente 75, y aún más preferiblemente entre aproximadamente 10 y 50. Otros diluyentes y materiales de relleno no carbohidratos que pueden usarse de acuerdo con la presente invención incluyen por ejemplo dihidratada o fosfato de calcio dibásico anhidro, fosfato tricálcico, carbonato de calcio, sulfato de calcio anhidro o hidratado, y trihidrato de lactato de calcio. Cuando se utiliza estos están presentes en una cantidad de desde 0 a aproximadamente 90, más preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 75 y más preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 50% en peso de la forma de dosificación.

30 [0118] Los edulcorantes artificiales pueden ser cualquier cosa conocida para utilizarse como edulcorantes artificiales. Algunos edulcorantes artificiales que pueden ser útiles en la presente invención sin limitación incluyen sacarina, aspartamo, sucralosa, neotamo, y potasio sulfame acetona. Los edulcorantes artificiales pueden utilizarse en cantidades convencionales, y preferiblemente en una cantidad que varía de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2.

40 [0119] Los agentes saborizantes pueden ser cualquier cosa que se sabe que se utilizan como agentes aromatizantes. Agentes que pueden ser útiles en la presente invención pueden incluir aceites sintéticos de sabor y aromatizantes aromáticos y/o aceites naturales saborizantes, extractos de plantas, hojas, flores, frutas y así sucesivamente y combinaciones de los mismos. Estos pueden incluir aceite de canela, aceite de gaulteria, aceites de menta, aceite de clavo, aceite de laurel, aceite de anís, eucalipto, aceite de tomillo, aceite de licencia de cedro, aceite de nuez moscada, aceite de salvia, aceite de almendras amargas y aceite de casia. También son útiles como agentes saborizantes la vainilla, aceite de cítricos, incluyendo limón, naranja, plátano, uva, lima y pomelo, y esencias de frutas, incluyendo manzana, pera, melocotón, fresa, frambuesa, cereza, ciruela, piña, albaricoque y similares.

50 [0120] Los agentes saborizantes se pueden utilizar en cantidades convencionales, y preferiblemente en una cantidad que varía de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 3% en peso de la forma de dosificación, y más preferiblemente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 2,5% en peso de la forma de dosificación, y lo más preferiblemente de aproximadamente 0,25% a aproximadamente 2% en peso de la forma de dosificación.

60 [0121] Los agentes colorantes pueden ser cualquier cosa conocida para utilizarse como agente colorante. Los agentes útiles en la presente invención pueden incluir dióxido de titanio, y colorantes adecuados para alimentos tales como los conocidos como colorantes FD&C y agentes colorantes naturales tales como extracto de piel de uva, polvo rojo de remolacha, betacaroteno, anato, carmín, cúrcuma para colorear, pimentón, etc. Los agentes colorantes se pueden utilizar en cantidades convencionales, y preferiblemente en una cantidad que varía de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 1% en peso de la forma de dosificación.

65 [0122] Los lubricantes pueden ser cualquier cosa conocida por utilizarse como lubricante. Los lubricantes que

pueden ser útiles en la presente invención pueden incluir lubricantes intrínsecos o extrínsecos. Lubricantes intrínsecos pueden incluir magnesio, calcio, sales de cinc de ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados y parcialmente hidrogenados, grasas animales, polietilenglicol, monoestearato de polioxietileno, talco, aceites minerales ligeros, benzoato de sodio, lauril sulfato de sodio, óxido de magnesio y similares. Los lubricantes pueden ser usados en cantidades convencionales, y preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% en peso de la forma de dosificación, más preferiblemente de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 2,5 y más preferiblemente de 0,5 a 2%.

[0123] Los modificadores de viscosidad pueden ser cualquier cosa conocida para utilizarse como un modificador de la viscosidad. Algunos modificadores de la viscosidad que pueden ser útiles en la presente invención incluyen, sin limitación, alginato de sodio, hidroxipropilo metilcelulosa (HPMC), hidroxietilcelulosa (HEC), carboximetilcelulosa de sodio (CMC de sodio), polivinilpirrolidona (PVP), harina de Konjac, carragenano, goma de xantano, otros polímeros hidrofílicos, o mezclas de los mismos. Modificadores de la viscosidad se pueden utilizar en cantidades convencionales y preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 40, y más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 2 a aproximadamente 20 en peso de la forma de dosificación.

[0124] Los tensioactivos pueden ser cualquier cosa conocida para utilizarse como tensioactivos. Algunos tensioactivos que pueden ser útiles en la presente invención incluyen, sin limitación, las diferentes calidades de los productos comerciales siguientes: Arlacel®, Tween®, Capmul®, Centrophase®, Cremophor®, Labrafac®, Labrafil®, Labrasol®, Myverol®, Tagat®, y cualesquiera alcoholes de cadena corta y media no tóxicos. Los tensioactivos pueden usarse en cantidades convencionales y preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5, y más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2 en peso de la forma de dosificación.

[0125] Los tampones pueden ser cualquier cosa conocida para utilizarse como un tampón. Algunos tampones que pueden ser útiles en la presente invención incluyen cualquier ácido débil o base débil o, preferiblemente, cualquier sistema de tampón que no es perjudicial para la mucosa gastrointestinal. Estos incluyen, pero no se limitan a, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrógeno fosfato disódico, fosfato diácido de sodio, y las sales de potasio equivalentes. Los tampones pueden ser usados en cantidades convencionales y preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10, y más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 en peso de la forma de dosificación.

[0126] Los disgregantes que se pueden usar incluyen almidón, celulosa, almidón modificado, celulosa microcristalina, ácido alginico, arcillas, veegum y súperdisgregantes incluyen, sin limitación, PVP reticulada, croscarmelosa de sales tales como croscarmelosa de sodio, derivados de almidón tales como glicolato sódico de almidón.

[0127] Cuando se utilizan tales disgregantes súper, que se encuentran tradicionalmente en una cantidad de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20%, más preferiblemente entre aproximadamente 2 y aproximadamente 10%, y más preferiblemente entre aproximadamente 2 y aproximadamente 5% en peso de la forma de dosificación acabada. Además de, en lugar de cualquier porción de, o en lugar de cualquier superdesintegrante, las formas de dosificación de acuerdo con la presente invención pueden incluir al menos un par efervescente o desintegrante.

[0128] Parejas efervescentes están hechas de una reacción de un ácido soluble de origen y un carbonato de metal o bicarbonato. Las fuentes de ácido o el ácido pueden ser cualquiera que sea segura para el consumo humano y pueden incluir generalmente ácidos alimentarios, anhídridos de ácidos y sales ácidas. Ácidos alimentarios incluyen ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido fumárico, ácido adipico, y succínico etc. Debido a que estos ácidos se ingieren directamente, su solubilidad global en agua es menos importante de lo que sería si las formulaciones de comprimidos efervescentes de la presente invención se destinasen a disolverse en un vaso de agua. Anhídridos de ácido y sales de ácido de los ácidos descritos anteriormente también se pueden usar. Sales de ácidos pueden incluir sodio, dihidrógeno fosfato, dihidrógeno pirofosfato de disodio, sales de citrato ácido y sulfito ácido de sodio.

[0129] Las fuentes de carbonato incluyen carbonato sólido seco y sales de bicarbonato tales como bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de potasio y carbonato de potasio, carbonato de magnesio y sesquicarbonato de sodio, carbonato de glicina sódico, carbonato de L-lisina, carbonato de arginina y carbonato de calcio amorfo. Estas parejas efervescentes se pueden proporcionar en una cantidad de entre aproximadamente 3% y aproximadamente 50% en peso de la forma de dosificación, más preferiblemente entre aproximadamente 3% y aproximadamente 25% en peso.

[0130] Los ejemplos no limitantes de tales agentes de desintegración no efervescentes incluyen: microcristalina, celulosa, almidones, almidón de maíz, almidón de patata y almidones modificados de los mismos, arcillas, tales como bentonita, alginatos, gomas tales como agar, guar, algarroballa, karaya, pectin y tragacanto. Estos disgregantes pueden comprender hasta aproximadamente 20 por ciento en peso y preferiblemente entre aproximadamente 2% y aproximadamente 10% del peso total de la forma de dosificación.

[0131] Si se desea, la forma de dosificación también puede contener cantidades menores de sustancias no tóxicas

tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponantes del pH y similares, por ejemplo, acetato de sodio, monolaurato de sorbitán, trietanolamina, acetato de sodio, oleato de trietanolamina, lauril sulfato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio, ésteres de ácidos grasos de sorbitán polioxitileno.

5 **[0132]** Una "forma de dosificación" de acuerdo con la presente invención es un comprimido, cápsula, comprimido oblongo, bolsita, polvo u otro sólido conocidos para la administración de medicamentos por vía oral. En general, se hace de una mezcla como se define en el presente documento y de que sea formado (como en un comprimido) o envasados (como en una cápsula, polvo, o sobre) en una forma para su uso por un médico o un paciente para la administración. Una tableta puede ser un comprimido similar a ALKA-SELTZER® que se deja caer en un vaso de un líquido y se disuelve antes de la ingestión, una forma de dosificación que es oralmente desintegrable/soluble en la lengua de un paciente, una forma de dosificación que se va a administrar de modo gingival, bucal o sublingual, o una forma de dosificación tradicional que consiste en tragarse como una dispersión, suspensión o lechada. Una forma de dosificación oral desintegrable/soluble es una que se coloca en la lengua y que se disuelve/desintegra en la boca por lo general en unos 90 segundos o menos, más a menudo en unos 60 segundos o menos. A partir de entonces, la suspensión, solución o suspensión resultante se traga. En formas de dosificación bucal, gingival y sublinguales, el ingrediente activo se transfiere típicamente a través de la mucosa oral. Una forma de dosificación se puede preparar mediante la dosificación de polvo o núcleos de slugging en una cápsula de gelatina dura para la ingestión oral o proporciona como un polvo para ingresarse directamente, al ser rociado sobre los alimentos, o mezclado con una bebida antes de la ingestión también se contemplan.

20 **[0133]** Las formas de dosificación como se contempla por la presente invención se pueden proporcionar en una variedad de formas y tamaños. En una realización preferida, la forma de dosificación se encuentra en un tamaño capaz de la administración oral y proporciona una cantidad terapéutica de API en el mismo. En general, tales formas de dosificación serán menos de 1,5 pulgadas en cualquier dirección, más preferiblemente menos de 1 pulgada y más preferiblemente menos de 0,75 pulgadas. Las formas incluyen pero no se limitan a la redonda con cara tanto plana como convexa, forma de cápsulas (cápsulas), en forma de diamante, tabletas, triangulares, rectangulares, hexagonales, pentagonales, en forma de corazón con forma de animales como conejos, elefantes, etc. Las formas de dosificación pueden ser de cualquier tamaño y forma, pero preferiblemente de un tamaño y forma para evitar el aplastamiento o abuso.

30 **[0134]** La frecuencia de dosificación depende de varios factores, incluyendo la cantidad de ingrediente activo presente en la forma de dosificación, el tamaño de la forma de dosificación, el peso del paciente, el número de forma de dosificación por dosis, el estado del paciente, efectos secundarios del principio activo, etc. la administración de múltiples formas de dosificación y la frecuencia múltiple de dosificación se contempla dependiendo de los factores anteriormente mencionados, así como la duración de la condición del paciente, el tiempo que el ingrediente activo se queda en el sistema de un paciente, etc., Sin embargo, dosificación 4 veces por día o menos es deseable. Lo más preferiblemente, la dosificación es 1, 2, 3, o al menos 4 veces por día.

40 **[0135]** En algunas realizaciones tabletas de la invención a menudo tienen una dureza de aproximadamente 20 Newtons o menos, y en otras realizaciones 20-250 Newtons. En una realización, la dureza es aproximadamente 20 a aproximadamente 40 Newtons y una friabilidad de menos de 1%, medido por el método de la USP como de la fecha de presentación.

45 **[0136]** Los comprimidos pueden fabricarse ya sea por compresión directa, granulación en húmedo, granulación en seco o cualquier otra técnica de fabricación de comprimidos. Véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. n°s 5.178.878, 5.223.264 y 6.024.981.

50 **[0137]** En otro aspecto, la presente invención comprende una forma de dosificación resistente al abuso de acuerdo con la presente invención y uno o más indicios que indican que es resistente al abuso. En una realización, la forma de dosificación en sí incluye las marcas. Los indicios podría ser, por ejemplo, una o más letras tales como "AR", una o más palabras tales como "abuso" y/o "resistente" o una imagen o símbolo. Estos se pueden imprimir sobre la superficie de la forma de dosificación, incrustado como un alivio o como una estructura elevada. En lugar de, o además de, las formas de dosificación resistentes abuso de la presente invención, se pueden envasar en uno o más paquetes de ampollas, o en recipientes multi-tabletas que se pueden abrir y volver a cerrar, tal como una botella. El embalaje, o cualquier etiqueta del producto asociado o prospecto también podrían incluir una o más letras, palabras, imágenes o símbolos que indican que las formas de dosificación fueron resistentes abuso.

60 **[0138]** Tales marcas podrían proporcionar ayuda adicional para reducir el abuso de varias maneras. Por un lado, un paciente que está informado de la característica resistente al abuso e insiste en otra forma de la droga podría alertar a un farmacéutico que el paciente podría tener un problema. En segundo lugar, a sabiendas de que las formas de dosificación son resistentes podrían reducir su robo o su reventa ilegal de abuso, ya que sería menos deseable para los adictos.

EJEMPLOS

65 Ejemplo de Referencia 1 Gránulos Recubiertos Lote 2926-76C

[0139] La presente invención se puede ilustrar mediante la producción de partículas recubiertas de liberación controlada con gránulos húmedos como partículas de API.

Tabla 1 - Formulación de Gránulos

Componente	% (en peso)
Oxicodona de Clorhidrato	27,8
Metilcelulosa de hidroxipropilo 844	46,3
Etilcelulosa	25,9

Tabla 2 - Formulación de gránulos recubiertos

Componente	% (en peso)
Gránulos de oxicodona	50,0
Etilcelulosa	33,3
Estearato de magnesio	16,7

[0140] Los gránulos se fabrican en un granulador de cizalla alta, donde clorhidrato de oxicodona, HPMC 844 y el 71% de la cantidad total de etilcelulosa se mezclaron en seco durante 2 minutos. Entonces, un 10% hidro-etanólica se añadió lentamente (30:70) solución de etilcelulosa mientras se mantiene las velocidades de impulsor granulador y cortador a valores preseleccionados para proporcionar suficiente cizallamiento para la formación de gránulos y el crecimiento. Además la solución se continuó hasta que el citado porcentaje de etilcelulosa se realizó. Los gránulos se secaron posteriormente en un lecho fluido a un nivel que los hace adecuados para el fresado. Los gránulos se muelen en un granumill y finalmente se secan.

[0141] Los gránulos preparados se revistieron después en una parte inferior por pulverización en lecho fluido usando una suspensión alcohólica 15% de etilcelulosa y estearato de magnesio (2: 1). El tamaño medio de partícula se determinó por un método de agitación de tamiz, e igualó aproximadamente 630 micras. Este es el diámetro medio geométrico, el número 630 se obtuvo mediante el representando gráfico manual del % de frecuencia acumulada frente al tamaño de partícula en un papel de Log probalístico. El perfil de disolución de estos granulados revestidos se ensayó (Figura 1).

[0142] Las alícuotas de una muestra se trituraron usando un mortero, machacando en 12 movimientos circulares de la mano del mortero. Las alícuotas se agruparon y después se dividieron en partes alícuotas cada uno conteniendo una cantidad de fármaco equivalente a una dosis única. Las alícuotas se ensayaron para la disolución en 500 ml de medio (0,1 N HCl). En los puntos de tiempo especificados, alícuotas de 5 ml fueron sacados de cada recipiente y se analizaron mediante HPLC frente a un patrón. Los resultados se muestran en la Figura 1 para las partículas recubiertas no trituradas y en la Figura 2 para las partículas recubiertas "picadas" y en ambos gráficos, los cuadrados oscuros indican los puntos de datos medidos.

Ejemplo de Referencia 2 gránulos recubiertos lote 2926-76B

[0143] Se emplearon los métodos de fabricación de partículas recubiertas, que se describe anteriormente en el Ejemplo de Referencia 1 excepto que la formulación de nuevo se revistió con la dispersión acuosa CE.

Tabla 3 - Formulación de Gránulos

Componente	% (en peso)
Clorhidrato de oxicodona	27,8
Metilcelulosa de hidroxipropilo 844	46,3
Etilcelulosa	25,9

Tabla 4 - Formulación de gránulos revestidos

Componente	% (en peso)
Gránulos de oxicodona	50,0
Surelease® (25% sólido)	50,0

[0144] El revestimiento usado era una dispersión acuosa SURELEASE (dispersión comercial acuosa de CE de Colorcon Manufacturer nº de Lote 1N509251) Los resultados de la disolución de partículas no trituradas (Figura 1) y

trituras (Figura 2) del revestimiento acuoso se muestran en los gráficos mediante el uso de diamantes que indican los puntos de datos medidos.

Ejemplo de Referencia 3

[0145]

Tabla 5 - Formulación de Gránulos

Componente	% (en peso)
Clorhidrato de oxicodona	46,1
Metilcelulosa de hidroxipropilo 844	36,9
Etilcelulosa	17,0

Tabla 6 - Formulación de gránulos revestidos

Componente	% (en peso)
Gránulos de oxicodona	50,0
Etilcelulosa	33,3
Estearato de magnesio	16,6

[0146] El mismo método de fabricación tal como se usa en el Ejemplo de Referencia 1 se puede utilizar excepto sólo el 54% de EC se mezcla en seco con otros ingredientes en lugar de 71%.

Ejemplo de Referencia 4 gránulos recubiertos lote 3531-18

[0147]

Tabla 7 - Formulación de Gránulos

Componente	% (en peso)
Clorhidrato de oxicodona	46,1
Metilcelulosa de hidroxipropilo 844	36,9
Etilcelulosa	17,0

Tabla 8 - Formulación de gránulos recubiertos

Componente	% (en peso)
Gránulos de oxicodona	50,0
Etilcelulosa	32,3
Lutrol F127	1,6
Estearato de magnesio	16,1

[0148] El mismo método de fabricación que en el Ejemplo de Referencia 1 podrá utilizarse, salvo que sólo el 54% de los CE se mezcla en seco con otros ingredientes (en lugar de 71). También la dispersión de revestimiento contenía CE y aditivos, a saber: estearato de magnesio: Lutrol: proporción de etanol de 10:5:0,5:84,5.

Ejemplo de Referencia 5 gránulos recubiertos lote 3070-70

[0149]

Tabla 9 - Formulación de Gránulos

Componente	% (en peso)
Clorhidrato de oxicodona	65,6
Metilcelulosa de hidroxipropilo 844	22,5
Etilcelulosa	11,9

Tabla 10 - Formulación de gránulos recubiertos

Componente	% (en peso)
Gránulos de oxicodona	50,0
Etilcelulosa	33,3
Estearato de magnesio	16,7

[0150] Se empleó aquí el mismo método de fabricación utilizado como en el Ejemplo de Referencia 1, excepto que sólo el 47% de EC se mezcló en seco con otros ingredientes en lugar de 71% en el núcleo granulado. Las figuras 3 y 4 proporcionan perfiles de disolución en HCl 0,1 N durante 50% de gránulos revestidos con diferentes niveles de polímeros en la porción de gránulos del gránulo revestido. La Figura 3 ilustra una comparación entre los perfiles de disolución de los gránulos en el Ejemplo de Referencia 1, que contenía aproximadamente 72,2% de polímero, recubierto en una mezcla de etanol basado recubrimiento CE, con las partículas recubiertas producidas de acuerdo con este ejemplo (Ejemplo de Referencia 5) en el que el granulado (el granulado no recubierto) contenía aproximadamente 34,4% de polímero, recubierta con el mismo recubrimiento CE basada etanólico. La Figura 4 demuestra los perfiles de disolución de los mismos materiales después de que han sido aplastados como se describe en el Ejemplo de Referencia 1. En la figura 3, los triángulos sombreados representan los datos representados para el granulado del Ejemplo de Referencia 1 y los diamantes con sombra para el granulado recubierto de Referencia Ejemplo 5. En la figura 4, los diamantes sombreados proporcionan los datos para el granulado recubierto del Ejemplo de Referencia 1 y los asteriscos proporcionan los datos para el granulado recubierto del Ejemplo de Referencia 5. Se observará de la figura 4 que el nivel más alto de contenido de polímero en el núcleo (72,2% frente a 34,4%) proporcionó relativamente mejor resistencia al aplastamiento.

Ejemplo de referencia 6

[0151] Se empleó el mismo procedimiento de fabricación que en el Ejemplo de Referencia 1, excepto que aquí aquí las partículas de el API se mezclaron con perlas de barrera como se describe en el presente documento.

Tabla 11 - Formulación de Gránulos

Componente	% (en peso)
Clorhidrato de oxicodona	27,8
Metilcelulosa de hidroxipropilo 844	46,3
Etilcelulosa	25,9

Tabla 12 - Coated Gránulos Formulación

Componente	% (en peso)
Gránulos de oxicodona	50,00
Etilcelulosa	33,33
Estearato de magnesio	16,67

[0152] Los granulados recubiertos y los granos de barrera se mezclan en diferentes proporciones. Se utilizaron partículas de celulosa microcristalina disponibles en el mercado como Celphere CP-507. Específicamente, las partículas recubiertas se mezclaron con CP-507 a 25:75, 50:50 y 75:25. Información de tamaño publicada para el

CP-507 era al menos aproximadamente 75% dentro de la gama de 500-710 micras. Las mezclas fueron sometidas a estrés mecánico mediante el uso de 130 mm de diámetro exterior de porcelana mortero y una maza de 1 libra. En resumen, las partículas se colocan en un mortero de cerámica (13 cm de diámetro exterior) a continuación, mediante el uso de la mano del mortero y aplicando fuerza verticalmente hacia abajo palabra, los gránulos revestidos son aplastados por 360°C movimiento circular. Cada círculo completo constituye un trazo. Cada muestra se tritura mediante la aplicación de 12 golpes como se describe anteriormente. La liberación de oxicodona de los gránulos de estrés se midió en un aparato de disolución USP 2 usando 0,1 N HCl como medio de liberación. Los perfiles de liberación a partir de mezclas sin estrés, así como estresados de gránulos recubiertos de oxicodona y Celpheres se presentan en la Figura 5.

[0153] Tenga en cuenta que en el cordón de barrera 75:25: relación de partículas API, se obtuvo una protección adicional contra el estrés. En otros casos, la proporción necesaria para proporcionar protección adicional en comparación con una formulación sin granos de barrera serán diferentes. También es importante tener en cuenta que esta mejora se realizó utilizando partículas protegidas que a su vez fueron diseñadas para ser resistente al aplastamiento. En efecto, los granulados a base de ciertas celulosas de una solución acuosa/alcohólica como aglutinante se cree que proporcionan resistencia al aplastamiento cuando se compara con un granulado idéntica hace usando agua sin alcohol como el aglutinante. Del mismo modo, una partícula recubierta con una celulosa a partir de una solución acuosa/alcohólica se ha encontrado para proporcionar resistencia al aplastamiento de forma independiente en comparación con una partícula idéntica recubierto hace usando agua sin alcohol para el recubrimiento. Por lo tanto, el ejemplo demuestra las mejoras resultantes de la utilización de perlas de barrera se pueden obtener incluso cuando se combina con otra tecnología resistente al aplastamiento. De hecho, la mejora se realizó aquí incluso cuando se consideró el tamaño medio de partícula de las perlas de barrera menor que la de las partículas protegidas.

Ejemplo de Referencia 7

[0154] Los gránulos de oxicodona revestidos descritos en el Ejemplo de Referencia 6 anterior también se mezclaron en una mezcla 50:50 con gránulos de isomalta fabricados en granulador de lecho fluido como perlas de barrera. La mezcla de gránulos se destacó en un mortero y mano de mortero como se describe en el Ejemplo de Referencia 6 anteriormente. Los perfiles de liberación no estresados, así como mezclas estresadas de gránulos recubiertos de oxicodona y gránulos de isomalta se presentan en la Figura 6.

Ejemplo de Referencia 8 gránulos recubiertos lote 4002-79 (Gelución 33/01 en el núcleo solamente no curado)

[0155] Mediante uso de un proceso similar al descrito anteriormente en el Ejemplo de Referencia 17 y el Ejemplo 45, pero con el uso de 82% de CE para la mezcla seca junto con 20% Gelución 33/01 con otros ingredientes, se preparó la siguiente formulación, que difiere del Ejemplo de referencia 17 en las cantidades de cada componente utilizadas. Antes de la granulación, Gelución 33/01 se rompió primero en trozos pequeños (alrededor de 1 cm de diámetro) utilizando una extrusora de mano. Trozos de gelución 33/01 se mezclaron a mano con HPMC y CE y examinados a mano a través de un tamiz de 16 mallas. Después HCl de hidromorfona se tamizó a través de la misma pantalla y luego se granuló la mezcla. Los gránulos húmedos no se secaron parcialmente antes de la molienda.

Tabla 87 - Formulaciones de gránulos

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Hidromorfona HCl	46,6
Metilcelulosa de hidroxipropilo (HPMC)	16,4
Etilcelulosa	17,0
Gelución 33/01	20,0
Total	100,0

Tabla 88 - Formulación de gránulos revestidos

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Gránulos de hidromorfona	50,0
Etilcelulosa	33,3
Estearato de magnesio	16,7
Total	100,00

Ejemplo de Referencia 9 gránulos revestidos 3375-51

[0156] Los gránulos pueden fabricarse utilizando un granulador de alto cizallamiento en el que el clorhidrato de oxicodona, hidroximetilcelulosa HPMC 844, y de aproximadamente 47% a aproximadamente 54% de la cantidad total de etilcelulosa a utilizar se mezclan en seco durante un período de 2 minutos. Mientras tanto, una solución de etilcelulosa hidro-etanólica al 10% (30:70) puede añadirse lentamente mientras se mantenga las velocidades de turbina del molino y del cortador a valores preseleccionados suficientes para proporcionar cizalla para la formación de gránulos y el crecimiento. La solución se puede añadir hasta que se obtenga el porcentaje de etilcelulosa deseado. Los gránulos entonces se pueden secar en un lecho fluido a un nivel de representación adecuado para la molienda. Los gránulos entonces se pueden moler en un molino y se secan.

[0157] Mediante el uso de un proceso similar al descrito anteriormente en esta memoria y el uso de 54% de la cantidad total de etilcelulosa, la siguiente composición de granulado sin recubrimiento se preparó:

Tabla 16 - La oxicodona sin recubrimiento de gránulos

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Oxicodona HCl	46,1
Metilcelulosa de hidroxipropilo (HPMC)	36,9
Etilcelulosa	17,0
Total	100,0

[0158] Los gránulos preparados se pueden revestir entonces en una parte inferior por pulverización en lecho fluido usando una suspensión alcohólica 15% de etilcelulosa y estearato de magnesio (2: 1). Después del recubrimiento, alrededor del 40% de los gránulos recubiertos en función del peso puede estar compuesto de los materiales de revestimiento. Mediante el uso de este proceso, la siguiente formulación de gránulos revestidos se preparó:

Tabla 17 - Gránulo de oxicodona revestido

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Gránulos de oxicodona (oxicodona HCl, HPMC, etilcelulosa de Tabla 16)	60,0
Etilcelulosa	26,67
Estearato de magnesio	13,33
Total	100,00

Ejemplo de Referencia 10 de la tableta 3375-59

[0159] Gránulos recubiertos preparados como se ha descrito anteriormente en este documento se pueden formar en forma de dosificación sólida, *por ejemplo*, tableta. Los gránulos recubiertos se pueden mezclar con EMCOMPRESS (dibásico dihidrato de fosfato de calcio), lactosa (FAST-FLO, pulverización seca), COMPRITOLATO 888 (behenato de glicerilo) en un mezclador V durante un periodo de aproximadamente 30 minutos. La mezcla combinada a continuación, se puede comprimir en una prensa rotativa de comprimidos para formar comprimidos. El peso del comprimido puede variar de aproximadamente 110 mg para un ingrediente activo de 10 mg de oxicodona HCl a aproximadamente 880 mg para un comprimido de oxicodona HCl 80 mg. Mediante el uso de este proceso, la siguiente tableta se preparó:

Tabla 18 - Oxicodona HCl (10 mg) Formulación de tableta

Componente	Cantidad (% en peso)	Cantidad (mg)
Gránulos recubiertos de oxicodona (Tabla 17)	38,82	42,70
EMCOMPRESS	33,18	36,50
Lactosa	23,00	25,30
COMPRITOL (behenato de glicerilo)	5,00	5,50
Total	100,00	110,00 mg

[0160] Los cálculos anteriores explican el hecho de que la potencia real de los gránulos revestidos hechos eran menos de la cantidad teórica. Por lo tanto, 110,00 mg de la tableta preparada contenía 10 mg de oxicodona HCl.

5 [0161] Varias formas de pastillas y tamaños se pueden emplear con la invención. Además, el mismo proceso anterior puede ser utilizado excepto la segunda partícula de grasa/cera con un bajo punto de fusión se funde y se vierte en una cubierta de cápsula y combinado, o pre-combinado, y la suspensión después se puede verter en una cubierta de cápsula.

Ejemplo de Referencia 11

10 [0162] 10 mg de comprimidos de HCl de oxicodona se disolvieron en dos medio de disolución: medio ácido/agua (normal) y medio agua/alcohol (alcohol) con el fin de medir el porcentaje de ingrediente activo liberado en el tiempo y comparar los resultados.

15 [0163] Mediante el uso de tabletas comprimidas preparadas usando la composición que contiene oxicodona de 10 mg preparado de acuerdo con el Ejemplo de Referencia 10 con la formulación de la Tabla 18, se midió la disolución normal del ingrediente activo en un medio de disolución. Comenzando con 500 ml de HCl 0,1 N (en agua) como un medio de liberación (disolución) a una temperatura de 37°C en un aparato de disolución USP (2 paletas a una velocidad de rpm 50), gránulos (equivalentes a HCl 10 mg de oxicodona) se añadieron al medio de disolución. Se retiraron muestras a intervalos de 5 min, 15 min, 30 min, 45 min, 60 min, 120 min. Cada muestra se ensayó para el contenido de oxicodona solubilizado utilizando el método de HPLC, y los valores descritos en términos de porcentaje y se representó gráficamente contra el tiempo para establecer perfiles de liberación. Los datos aparecen en la siguiente tabla:

25 Tabla 19 - Porcentaje (%) de oxicodona liberada por tiempo en HCl/medio de disolución de agua

Tiempo (min)	Porcentaje (%) HCl de oxicodona liberado
0	0
5	2
15	10
30	22
45	33
60	44
120	82

40 [0164] Los datos de disolución normales aparece representados en la Figura 7.

45 [0165] La disolución normal se comparó a las condiciones de disolución representativas de abuso de vertimiento de dosis acelerado por disolvente (alcohol) y conducta de manipulación. El procedimiento anterior se repitió, excepto que el agua contenía medio de disolución: etanol en la relación de volumen de 60:40 simulando una combinación de la tableta con alcohol. Se tomaron muestras a intervalos de 5, 15, 30, 45, 60 y 120 minutos, y se midieron de nuevo por el contenido de oxicodona. Los resultados se representaron frente al tiempo y aparecen en la siguiente tabla:

50 Tabla 20 - Porcentaje (%) de oxicodona liberada por tiempo en alcohol y medio de disolución en agua

Tiempo (min)	Porcentaje (%) HCl de oxicodona liberada
0	0
5	0
15	0
30	14
45	22
60	32
120	60

65 [0166] Los datos representados aparecen en el gráfico de la figura 7 (perfiles de disolución).

[0167] Como se puede ver en la figura, la capacidad de acelerar la liberación de ingredientes activos (*por ejemplo*,

oxicodona HCl) de formas de dosificación de comprimidos preparados de acuerdo con la invención, utilizando alcohol como disolvente, es limitado. Las cantidades medidas de oxicodona de liberación activa en medio de disolución que contiene alcohol es comparable a la cantidad medida en el medio de disolución ácido que contiene agua (normal).

5

Ejemplo de Referencia 12 de tableta de lote 3070-98

[0168] Mediante el uso de un proceso similar al descrito anteriormente en el Ejemplo de Referencia 9 y el uso de 54% de la cantidad total de etilcelulosa, la siguiente composición granulada sin recubrimiento se preparó:

10

Tabla 21 - Gránulos de oxicodona sin recubrimiento

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Oxicodona HCl	65,61
Metilcelulosa de hidroxipropilo (HPMC)	22,49
Etilcelulosa	11,90
Total	100,0

15

20

[0169] Mediante el uso de un proceso similar al descrito anteriormente en el Ejemplo de Referencia 9, la siguiente composición de gránulos revestidos se preparó:

25

Tabla 22 - Gránulos de oxicodona revestidos

Componente	Cantidad (% en peso)
Gránulos de oxicodona (oxicodona HCl, HPMC, etilcelulosa de Tabla 21)	50,00
Etilcelulosa	33,33
Estearato de magnesio	16,67
Total	100,00

30

35

[0170] Mediante el uso de un proceso similar al descrito anteriormente en el Ejemplo de Referencia 10, la siguiente formulación fue elaborado:

40

Tabla 23 - La oxicodona HCl (80 mg) Formulación de la tableta

Ingrediente	Cantidad (% en peso)	Cantidad (mg)
Gránulos recubiertos de oxicodona (de la Tabla 22)	39,02	243,90
EMCOMPRESS	30,59	191,20
Lactosa	20,38	127,40
COMPRITOL (behenato de glicerilo)	10,00	62,50
Total	100,00	625,00 mg

45

50

55 Ejemplo de Referencia 13

[0171] 80 mg de tabletas de HCl de oxicodona tal como se formula en la Tabla 23, se disolvieron en dos medios de disolución: medio ácido/agua (normal) y medio agua/alcohol (alcohol) con el fin de medir el porcentaje de ingrediente activo liberado en el tiempo y comparar la los resultados.

60

[0172] Mediante el uso de comprimidos preparados usando la composición que contiene oxicodona de 80 mg preparado de acuerdo con el Ejemplo de Referencia 12 con la formulación de la Tabla 23, se midió la disolución normal del ingrediente activo en un medio de solución. Comenzando con 500 ml de 0,1 N HCl (en agua) como un medio de liberación (disolución) a una temperatura de 37°C en un aparato de disolución USP (2 paletas a una velocidad de rpm 50), gránulos (equivalente a HCl 80 mg de oxicodona) se añadieron al medio de disolución. Se retiraron muestras a intervalos de 5 min, 15 min, 30 min, 45 min, 60 min, 120 min. Cada muestra se ensayó para el

65

contenido de oxycodona solubilizado utilizando el método de HPLC, y los valores descritos en términos de porcentaje y se representó gráficamente contra el tiempo para establecer perfiles de liberación. Los datos aparecen en la siguiente tabla:

5 Tabla 24 - Porcentaje (%) de oxycodona liberada por tiempo en medio de disolución ácido/agua

Tiempo (min)	Porcentaje (%) de liberación de oxycodona HCl
0	0
5	1
15	2
30	4
45	6
60	8
120	18

20 **[0173]** Los datos de disolución normales representados aparecen en la Figura 8.

25 **[0174]** La disolución normal se comparó a las condiciones de disolución representativas de abuso de vertimiento de dosis acelerado por disolvente (alcohol) y conducta de manipulación. El procedimiento anterior se repitió, excepto que el agua contenía medio de disolución: etanol en la relación de volumen de 60:40 simulando una combinación de la tableta con alcohol. Se tomaron muestras a intervalos de 5, 15, 30, 45, 60, y 120 minutos, y se midieron de nuevo por el contenido de oxycodona. Los resultados se representaron frente al tiempo y aparecen en la siguiente tabla:

30 Tabla 25 - Porcentaje (%) de oxycodona liberado por tiempo en medio de disolución en agua/alcohol

Tiempo (min)	Porcentaje (%) HCl de oxycodona de liberación
0	0
5	0
15	2
30	6
45	10
60	15
120	27

45 **[0175]** Los datos de disolución de alcohol aparecen en la Figura 8. Como puede verse en el gráfico de la figura 8, la capacidad de acelerar la liberación de ingredientes activos (*por ejemplo*, HCl de oxycodona) de formas de dosificación de comprimidos preparados de acuerdo con la invención, el uso de alcohol como disolvente, es limitado. Las cantidades medidas de oxycodona de liberación activa en medio de disolución que contiene alcohol es al menos comparable a la cantidad medida en el medio de disolución ácida que contiene agua (normal).

Ejemplo de Referencia 14 gránulos recubiertos lote 770300

50 **[0176]** La presente invención se puede ilustrar mediante la producción de una composición que incluye partículas CR recubiertas con gránulos húmedos como partículas de API.

55 **[0177]** El uso de un proceso similar al descrito anteriormente en el Ejemplo de Referencia 1, excepto 53% de CE se mezcla en seco con otros ingredientes en lugar de 71%, se preparó la siguiente formulación, que se diferencia del ejemplo de referencia 1 en las cantidades de cada componente utilizadas.

Tabla 26 - Formulaciones de gránulos

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
HCl de oxycodona	46,1
Metilcelulosa de hidroxipropilo (HPMC)	36,9
Etilcelulosa	17,0
Total	100,00

Tabla 27 - Formulación de gránulos recubiertos

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Gránulos de oxicodona (oxicodona HCl, HPMC, etilcelulosa)	60,00
Etilcelulosa	26,67
Estearato de magnesio	13,33
Total	100,00

[0178] Mediante el uso de un proceso similar al descrito anteriormente en el Ejemplo de Referencia 10, la siguiente formulación se preparó usando diferentes cantidades y componentes que en el Ejemplo de Referencia 10:

Tabla 28 - Oxycodone HCl (80 mg) Formulación de tableta

Componente	Cantidad (% en peso)	Cantidad (mg)
Gránulos recubiertos de oxicodona	33,98	288,8
Lactosa monohidrato (rápido Flo)	56,02	476,2
Compritol (behenato de glicerilo)	10,00	85,0
Total	100,00	850,0 mg

[0179] Mientras que COMPRITOL siempre se mantiene a 10% del peso total de la forma de dosificación (tableta), cualquier cambio en la cantidad ensayo real, a partir de los valores teóricos, se explica por el cambio de la cantidad de lactosa y gránulos recubiertos para mantener la cantidad de HCl de oxicodona a 80 mg por comprimido. El peso medio del comprimido es 850 mg, y tiene una dureza media de entre 140 y 155 N. Las dimensiones de la tableta son 0,3125" x 0,5625."

[0180] Mediante el uso de un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 11, se obtuvieron los siguientes datos usando la formulación anterior:

Tabla 29 - Porcentaje (%) de oxicodona liberada por tiempo en medio de disolución HCl/agua

Tiempo (min)	Porcentaje (%) de liberación de HCl de oxicodona
0	0
30	11
60	28
120	62
240	95
360	97
480	98
600	98
720	99

Tabla 30 - Porcentaje (%) de oxicodona liberada por tiempo en medio de disolución de alcohol y agua

Tiempo (min)	Porcentaje (%) de liberación de HCl de oxicodona
0	0
5	0
15	3
30	7
45	11
60	14
120	31

Tabla 31 - Porcentaje (%) de oxicodona liberada por tiempo en medio de disolución de HCl/agua después aplastarse

Tiempo (min)	Porcentaje (%) de liberación de HCl de oxicodona
0	0
5	8
15	34
30	69
45	86
60	94
120	98

[0181] Los datos de la Tabla 29 se ilustran en la Figura 9 como la curva superior con los cuadrados sombreados y "X".

Ejemplo de Referencia 15 gránulos recubiertos de lote 770299

[0182] Mediante el uso de un proceso similar al descrito anteriormente en el Ejemplo de Referencia 14, mezclando de nuevo en seco solamente 53% de EC con otros ingredientes, se preparó la siguiente formulación, que difiere de Ejemplo de Referencia 14 en las cantidades de cada componente utilizadas:

Tabla 32 - Formulaciones de gránulos

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
HCl de oxicodona	46,1
Metilcelulosa de hidroxipropilo (HPMC)	36,9
Etilcelulosa	17,0
Total	100,00

Tabla 33 - Formulación de gránulos recubiertos

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Gránulos de oxicodona (oxicodona HCl, HPMC, etilcelulosa)	52,5
Etilcelulosa	31,7
Estearato de magnesio	15,8
Total	100,00

[0183] Mediante el uso de un proceso similar al descrito en el Ejemplo de Referencia 14, la siguiente formulación se preparó usando diferentes cantidades que en el Ejemplo de Referencia 14:

Tabla 34 - Oxicodona HCl (80 mg) Formulación de tableta

Componente	Cantidad (% en peso)	Cantidad (mg)
Gránulos recubiertos de oxicodona	38,89	330,6
Lactosa monohidrato (rápido Flo)	51,11	434,4
Compritol (behenato de glicerilo)	10,00	85,0
Total	100,00	850,0 mg

[0184] Mientras que Compritol siempre se mantiene a 10% del peso total de la forma de dosificación (tableta), cualquier cambio en la cantidad de ensayo real, a partir de los valores teóricos, se explica por el cambio de la cantidad de lactosa y gránulos recubiertos para mantener la cantidad de HCl de oxicodona a 80 mg por comprimido.

El peso medio del comprimido es 850 mg, y tiene una dureza media de entre 140 y 155 N. Las dimensiones de la tableta son 0,3125" x 0,5625".

[0185] Mediante el uso de un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 14, se obtuvieron los siguientes datos usando la formulación anterior:

Tabla 35 - Porcentaje (%) de oxicodona liberada por tiempo en medio de disolución de HCl/agua

Tiempo (min)	Porcentaje (%) de liberación de HCl de oxicodona
0	0
30	5
60	15
120	37
240	74
360	90
480	97
600	98
720	99

Tabla 36 - Porcentaje (%) de oxicodona liberada por tiempo en medio de disolución de alcohol y agua

Tiempo (min)	Porcentaje (%) de liberación HCl de oxicodona de
0	0
5	0
15	2
30	6
45	9
60	12
120	24

Tabla 37 - Porcentaje (%) de oxicodona liberada por tiempo en medio de disolución de HCl/agua después del aplastamiento

Tiempo (min)	Porcentaje (%) HCl de oxicodona de liberación
0	0
5	4
15	15
30	42
45	63
60	78
120	95

[0186] Los datos de la Tabla 35 se ilustran en la Fig. 9 como los triángulos sombreados.

Ejemplo de Referencia 16 gránulos recubiertos lote 770298

[0187] Mediante el uso de un proceso similar al descrito anteriormente en el Ejemplo de Referencia 15, utilizando de nuevo sólo el 53% de CE para la mezcla en seco con otros ingredientes, se preparó la siguiente formulación, que se diferencia del ejemplo de referencia 15 en las cantidades de cada componente utilizadas:

Tabla 38 - Formulaciones de gránulos

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
HCl de oxicodona	46,1
Metilcelulosa de hidroxipropilo (HPMC)	36,9
Etilcelulosa	17,0
Total	100,00

Tabla 39 - Formulación de gránulos recubiertos

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Gránulos de oxicodona (oxicodona HCl, HPMC, etilcelulosa)	50,0
Etilcelulosa	33,3
Estearato de magnesio	16,7
Total	100,00

[0188] El uso de un proceso similar al descrito anteriormente en el Ejemplo de Referencia 15, la siguiente formulación se preparó usando diferentes cantidades que en el Ejemplo de Referencia 15:

Tabla 40 - Oxicodona HCl (80 mg) Formulación de tableta

Componente	Cantidad (% en peso)	Cantidad (mg)
Gránulos recubiertos de oxicodona	40,74	346,3
Lactosa monohidrato (rápido Flo)	49,26	418,7
Compritol (behenato de glicerilo)	10,00	85,0
Total	100,00	850,0 mg

[0189] Mientras que COMPRITOL siempre se mantiene a 10% del peso del comprimido, cualquier cambio en la cantidad de ensayo real, a partir de los valores teóricos, se explica por el cambio de la cantidad de lactosa y gránulos recubiertos para mantener la cantidad de HCl de oxicodona a 80 mg. El peso medio del comprimido es 850 mg, y tiene una dureza media de entre 139 y 155 N. Las dimensiones de la tableta son 0,3125" x 0,5625".

[0190] El uso de un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 15, se obtuvieron los siguientes datos usando la formulación anterior:

Tabla 41 - Porcentaje (%) de oxicodona liberada por tiempo en medio de disolución HCl/agua

Tiempo (min)	Porcentaje (%) de liberación HCl de oxicodona
0	0
30	5
60	11
120	24
240	52
360	74
480	87
600	94
720	98

Tabla 42 - Porcentaje (%) de oxicodona liberada por tiempo en medio de disolución de alcohol y agua

Tiempo (min)	Porcentaje (%) HCl de oxycodona de liberación
0	0
5	1
15	2
30	6
45	8
60	11
120	23

Tabla 43 - Porcentaje (%) de oxycodona liberada por tiempo en medio de disolución HCl/agua después del aplastamiento

Tiempo (min)	Porcentaje (%) de liberación de HCl de oxycodona
0	0
5	5
15	13
30	29
45	44
60	57
120	85

[0191] Los datos de la Tabla 41, se ilustran en la Fig. 9 como la curva inferior con los cuadrados sombreados.

Ejemplo de Referencia 17 gránulos recubiertos lotes # 3766-06B y 3766-80

[0192] Mediante el uso de un proceso similar al descrito anteriormente en el Ejemplo de Referencia 3, de nuevo utilizando sólo el 53% de CE para la mezcla en seco con otros ingredientes en lugar de 54%, se preparó la siguiente formulación, que se diferencia del ejemplo de referencia 3 en las cantidades de cada componente utilizado y el fármaco utilizado:

Tabla 44 - Formulaciones de gránulos

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Hidromorfona HCl	46,6
Metilcelulosa de hidroxipropilo (HPMC)	36,4
Etilcelulosa	17,0
Total	100,00

Tabla 45 - Formulación de gránulos recubiertos

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Gránulos de hidromorfona	50,0
Etilcelulosa	33,3
Estearato de magnesio	16,7
Total	100,00

[0193] En este ejemplo, HCl de hidromorfona se sustituyó por HCl de oxycodona. Sin embargo, los mismos pasos de proceso pueden ser utilizados para diversos tipos de API.

Ejemplo de Referencia 18 gránulos recubiertos lote 3766-06C

[0194] Mediante el uso de un proceso similar al descrito anteriormente en el Ejemplo de Referencia 17, utilizando de nuevo sólo el 53% de CE para la mezcla en seco con otros ingredientes, se preparó la siguiente formulación, que se

diferencia del ejemplo de referencia 17 en las cantidades de cada componente utilizado:

Tabla 46 - Formulaciones de gránulos

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Hidromorfona HCl	46,6
Metilcelulosa de hidroxipropilo (HPMC)	36,4
Etilcelulosa	17,0
Total	100,00

Tabla 47 - Formulación de gránulos recubiertos

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Gránulos de hidromorfona	40,0
Etilcelulosa	40,0
Estearato de magnesio	20,0
Total	100,00

[0195] Al igual que en el Ejemplo de Referencia 17, hidromorfona HCl sustituye oxicodona HCl como el API.

[0196] Ejemplo de Referencia 19 gránulos recubiertos lote 3766-06A

[0197] El uso de un proceso similar al descrito anteriormente en el Ejemplo de Referencia 18, utilizando de nuevo sólo el 53% de CE para mezclado seco con otros ingredientes, se preparó la siguiente formulación, que se diferencia del ejemplo de referencia 18 en las cantidades de cada componente utilizadas:

Tabla 48 - Formulaciones de gránulos

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Hidromorfona HCl	46,6
Hidroxipropilo metilcelulosa (HPMC)	36,4
Etilcelulosa	17,0
Total	100,00

Tabla 49 - Formulación de gránulos recubiertos

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Gránulos de hidromorfona	60,0
Etilcelulosa	26,7
Estearato de magnesio	13,3
Total	100,00

[0198] Al igual que en el Ejemplo de Referencia 18, hidromorfona HCl sustituye oxicodona HCl como el API.

Ejemplo de Referencia 20 gránulos revestidos Lote # 3766-27A (Compritol sólo en el revestimiento y no curado)

[0199] Mediante el uso de un proceso similar al descrito anteriormente en el Ejemplo de Referencia 17, utilizando de nuevo sólo el 53% de CE para la mezcla en seco con otros ingredientes, se preparó la siguiente formulación, que se diferencia del ejemplo de referencia 17 en las cantidades de cada componente utilizadas.

Tabla 50 - Formulaciones de gránulos

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Hidromorfona HCl	46,6
Metilcelulosa de hidroxipropilo (HPMC)	36,4
Etilcelulosa	17,0
Total	100,00

Tabla 51 - Formulación de gránulos recubiertos

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Gránulos de hidromorfona	50,0
Etilcelulosa	33,3
Behenato de glicerol (Compritol 888 Ato)	16,7
Total	100,00

Ejemplo de Referencia 21 gránulos revestidos Lote # 3766-27B (Compritol sólo en el revestimiento y curados)

[0200] Mediante el uso de un proceso similar al descrito anteriormente en el Ejemplo de Referencia 17, utilizando de nuevo sólo el 53% de CE para la mezcla en seco con otros ingredientes, se preparó la siguiente formulación, que se diferencia del ejemplo de referencia 17 en las cantidades de cada componente utilizadas.

Tabla 52 - Formulaciones de gránulos

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Hidromorfona HCl	46,6
Metilcelulosa de hidroxipropilo (HPMC)	36,4
Etilcelulosa	17,0
Total	100,00

Tabla 53 - Formulación de gránulos recubiertos

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Gránulos de hidromorfona	50,0
Etilcelulosa	33,3
Behenato de glicerol (Compritol 888 Ato)	16,7
Total	100,00

[0201] Después de que la cantidad adecuada de recubrimiento se ha pulverizado en los gránulos, los gránulos revestidos se curaron mediante su suspensión en el lecho fluido mientras que se aumenta la temperatura del aire de entrada. El curado se considera completo cuando la temperatura del lecho se mantiene por encima de 60°C durante 40 minutos.

Ejemplo de Referencia 22 gránulos revestidos Lote # 3766-33 (Compritol en el núcleo y no curado)

[0202] Mediante el uso de un proceso similar al descrito anteriormente en el Ejemplo de Referencia 17, pero con el uso de 72% de CE para la mezcla seca junto con 20% de behenato de glicerol con otros ingredientes, se preparó la siguiente formulación, que se diferencia del ejemplo de referencia 17 en el cantidades de cada componente utilizado.

Tabla 54 - Formulaciones de gránulos

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Hidromorfona HCl	46,6
Metilcelulosa de hidroxipropilo (HPMC)	16,4
Etilcelulosa	17,0
Behenato de glicerol	20,0
Total	100,0

Tabla 55 - Formulación de gránulos recubiertos

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Gránulos de hidromorfona	50,0
Etilcelulosa	33,3
Estearato de magnesio	16,7
Total	100,00

Ejemplo de Referencia 23 gránulos revestidos Lote 3766-38 (Compritol sólo en el núcleo y curado)

[0203] Mediante el uso de un proceso similar al descrito anteriormente en el Ejemplo de Referencia 17, pero con el uso de 72% de CE para la mezcla seca junto con 20% de behenato de glicerol con otros ingredientes, se preparó la siguiente formulación, que se diferencia del ejemplo de referencia 17 en las cantidades de cada componente utilizadas. Los gránulos no revestidos fueron curados aún más por suspensión en el lecho fluido mientras que se aumentó la temperatura del aire de entrada. El curado se considera completa cuando la temperatura del lecho se mantiene por encima de 60°C durante 40 minutos y por encima de 70°C durante 20 minutos.

Tabla 56 - Formulaciones de gránulos

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Hidromorfona HCl	46,6
Metilcelulosa de hidroxipropilo (HPMC)	16,4
Etilcelulosa	17,0
Behenato de glicerol	20,0
Total	100,0

Tabla 57 - Formulación de gránulos recubiertos

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Gránulos de hidromorfona	50,0
Etilcelulosa	33,3
Estearato de magnesio	16,7
Total	100,00

Ejemplo 24 gránulos revestidos Lote 4002-21 (Compritol en el núcleo y curados y en el recubrimiento y curados)

[0204] Mediante el uso de un proceso similar al descrito anteriormente en el Ejemplo de Referencia 17, pero con el uso de 72% de CE para la mezcla seca junto con 20% de behenato de glicerol con otros ingredientes, se preparó la siguiente formulación, que se diferencia del ejemplo de referencia 17 en las cantidades de cada componente utilizadas. Los gránulos húmedos no se secaron parcialmente antes de aplastarse. Los gránulos no revestidos fueron curados más por ellos en suspensión en el lecho fluido mientras que se aumentó la temperatura del aire de entrada. El curado se considera completa cuando la temperatura del lecho se mantiene por encima de 60°C durante 30 minutos.

Tabla 58 - Formulaciones de gránulos

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Hidromorfona HCl	46,6
Metilcelulosa de hidroxipropilo (HPMC)	16,4
Etilcelulosa	17,0
Behenato de glicerol	20,0
Total	100,0

Tabla 59 - Formulación de gránulos recubiertos

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Gránulos de hidromorfona	50,0
Etilcelulosa	33,3
Behenato de glicerol (Compritol 888 Ato)	16,7
Total	100,00

[0205] Después de que la cantidad adecuada de recubrimiento se pulverizó en los gránulos, los gránulos revestidos se curaron mediante su suspensión en el lecho fluido mientras que se aumentó la temperatura del aire de entrada. El curado se considera completa cuando la temperatura del lecho se mantiene por encima de 60°C durante 30 minutos.

Ejemplo 25 gránulos revestidos Lote 4002-31B (Compritol en el núcleo y curados y en el recubrimiento y curados, revestimiento 50%)

[0206] Mediante el uso de un proceso similar al descrito anteriormente en el Ejemplo de Referencia 17, pero con el uso de 61% de CE para la mezcla seca junto con 10% de behenato de glicerol con otros ingredientes, se preparó la siguiente formulación, que se diferencia del ejemplo de referencia 17 en las cantidades de cada componente utilizadas. Los gránulos húmedos no se secaron parcialmente antes de aplastarse. Los gránulos no revestidos fueron curados más por ellos en suspensión en el lecho fluido mientras que se aumentó la temperatura del aire de entrada. El curado se considera completa cuando la temperatura del lecho se mantiene por encima de 65°C durante 30 minutos.

Tabla 60 - Formulaciones de gránulos

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Hidromorfona HCl	46,7
Metilcelulosa de hidroxipropilo (HPMC)	26,5
Etilcelulosa	16,8
Behenato de glicerol	10,0
Total	100,0

Tabla 61 - Formulación de gránulos recubiertos

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Gránulos de hidromorfona	50,0
Etilcelulosa	33,3
Behenato de glicerol (Compritol 888 Ato)	16,7
Total	100,00

[0207] Después de la cantidad adecuada de recubrimiento se ha pulverizado en los gránulos, los gránulos revestidos se curaron mediante su suspensión en el lecho fluido mientras que se aumentó la temperatura del aire de entrada. El curado se considera completa cuando la temperatura del lecho se mantiene por encima de 65°C durante 30 minutos.

Ejemplo 26 gránulos revestidos Lote 4002-31A (Compritol en el núcleo y curados y en el recubrimiento y curados,

revestimiento 40%)

[0208] Mediante el uso de un proceso similar al descrito anteriormente en el Ejemplo de Referencia 17, pero con el uso de 61% de CE para la mezcla seca junto con 10% de behenato de glicerol con otros ingredientes, se preparó la siguiente formulación, que se diferencia del ejemplo de referencia 17 en las cantidades de cada componente utilizadas. Los gránulos húmedos no se secaron parcialmente antes de aplastarse. Los gránulos no revestidos fueron curados más por ellos en suspensión en el lecho fluido mientras que se mantuvo la temperatura del aire de entrada. El curado se considera completa cuando la temperatura del lecho se mantiene por encima de 65°C durante 30 minutos.

Tabla 62 - Formulaciones de gránulos

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Hidromorfona HCl	46,7
Metilcelulosa de hidroxipropilo (HPMC)	26,5
Etilcelulosa	16,8
Behenato de glicerol	10,0
Total	100,0

Tabla 63 - Formulación de gránulos recubiertos

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Gránulos de hidromorfona	60,0
Etilcelulosa	26,7
Behenato de glicerol (Compritol 888 Ato)	13,3
Total	100,00

[0209] Después de que la cantidad adecuada de recubrimiento se ha pulverizado en los gránulos en el lecho fluido, los gránulos revestidos se curaron más, colocándolos en un horno a temperatura de 70°C durante 30 minutos.

Ejemplo 27 gránulos revestidos Lote 4002-40A (Compritol en el núcleo y no curado y en el revestimiento y no curado, 50% revestimiento)

[0210] Mediante el uso de un proceso similar al descrito anteriormente en el Ejemplo de Referencia 17, pero con el uso de 72% de CE para la mezcla seca junto con 20% de behenato de glicerol con otros ingredientes, se preparó la siguiente formulación, que se diferencia del ejemplo de referencia 17 en las cantidades de cada componente utilizadas. Los gránulos húmedos no se secaron parcialmente antes de aplastarse.

Tabla 64 - Formulaciones de gránulos

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Hidromorfona HCl	46,6
Metilcelulosa de hidroxipropilo (HPMC)	16,4
Etilcelulosa	17,0
Behenato de glicerol	20,0
Total	100,0

Tabla 65 - Formulación de gránulos recubiertos

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Gránulos de hidromorfona	50,0
Etilcelulosa	33,3
Behenato de glicerol (Compritol 888 Ato)	16,7
Total	100,00

Ejemplo 28 gránulos revestidos Lote 4002-40B (Compritol en el núcleo y no curado y en el pelaje y no se cura, el 55% del escudo)

5 **[0211]** Mediante el uso de un proceso similar al descrito anteriormente en el Ejemplo de Referencia 17, pero con el uso de 72% de CE para la mezcla seca junto con 20% de behenato de glicerol con otros ingredientes, se preparó la siguiente formulación, que se diferencia del ejemplo de referencia 17 en las cantidades de cada componente utilizadas. Los gránulos húmedos no se secaron parcialmente antes de aplastarse.

10 Tabla 66 - Formulaciones de gránulos

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Hidromorfona HCl	46,6
Metilcelulosa de hidroxipropilo (HPMC)	16,4
Etilcelulosa	17,0
Behenato de glicerol	20,0
Total	100,0

25 Tabla 67 - Formulación de gránulos recubiertos

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Gránulos de hidromorfona	45,0
Etilcelulosa	36,7
Behenato de glicerol (Compritol 888 Ato)	18,3
Total	100,00

Ejemplo 29 gránulos recubiertos Lote 4002-40C (Compritol en el núcleo y no curado y en el recubrimiento y no curado, 60% recubrimiento)

35 **[0212]** Mediante el uso de un proceso similar al descrito anteriormente en el Ejemplo de Referencia 17, pero con el uso de 72% de CE para la mezcla seca junto con 20% de Behenato de glicerol con otros ingredientes, se preparó la siguiente formulación, que se diferencia del ejemplo de referencia 17 en las cantidades de cada componente utilizadas. Los gránulos húmedos no se secaron parcialmente antes de aplastarse.

40 Tabla 68 - Formulaciones de gránulos

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Hidromorfona HCl	46,6
Metilcelulosa de hidroxipropilo (HPMC)	16,4
Etilcelulosa	17,0
Behenato de glicerol	20,0
Total	100,0

55 Tabla 69 - Formulación de gránulos recubiertos

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Gránulos de hidromorfona	40,0
Etilcelulosa	40,0
Behenato de glicerol (Compritol 888 Ato)	20,0
Total	100,00

65 Ejemplo 30 gránulos revestidos Lote 4002-46 (Compritol en el núcleo y curados y en el recubrimiento y curados, 40% revestimiento)

[0213] Mediante el uso de un proceso similar al descrito anteriormente en el Ejemplo de Referencia 17, pero con el uso de 61% de CE para la mezcla seca junto con 10% de behenato de glicerol con otros ingredientes, se preparó la siguiente formulación, que se diferencia del ejemplo de referencia 17 en las cantidades de cada componente utilizadas. Los gránulos húmedos no se secaron parcialmente antes de aplastarse. Los gránulos no revestidos fueron curados más por ellos en suspensión en el lecho fluido mientras que se aumentó la temperatura del aire de entrada. El curado se considera completo cuando la temperatura del lecho se mantiene por encima de 65°C durante 30 minutos.

Tabla 70 - Formulaciones de gránulos

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Hidromorfona HCl	46,7
Metilcelulosa de hidroxipropilo (HPMC)	26,5
Etilcelulosa	16,8
Behenato de glicerol	10,0
Total	100,0

Tabla 71 - Formulación de gránulos recubiertos

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Gránulos de hidromorfona	60,0
Etilcelulosa	26,7
Behenato de glicerol (Compritol 888 Ato)	13,3
Total	100,00

[0214] Después de que la cantidad adecuada de recubrimiento se ha pulverizado en los gránulos, los gránulos revestidos se curaron mediante su suspensión en el lecho fluido mientras que se aumentó la temperatura del aire de entrada. El curado se considera completa cuando la temperatura del lecho se mantiene por encima de 65°C durante 30 minutos.

Ejemplo 31 gránulos revestidos Lote 4002-54 (Compritol en el núcleo y no curado y en el recubrimiento y no curados, 40% revestimiento)

[0215] Mediante el uso de un proceso similar al descrito anteriormente en el Ejemplo de Referencia 17, pero con el uso de 62% de CE para la mezcla seca junto con 20% de behenato de glicerol con otros ingredientes, se preparó la siguiente formulación, que se diferencia del ejemplo de referencia 17 en las cantidades de cada componente utilizadas. Los gránulos húmedos no se secaron parcialmente antes de aplastarse.

Tabla 72 - Formulaciones de gránulos

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Hidromorfona HCl	46,6
Metilcelulosa de hidroxipropilo (HPMC)	26,4
Etilcelulosa	17,0
Behenato de glicerol	10,0
Total	100,0

Tabla 73 - Formulación de gránulos recubiertos

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Gránulos de hidromorfona	60,0
Etilcelulosa	26,7
Behenato de glicerol (Compritol 888 Ato)	13,3
Total	100,00

Ejemplo de Referencia 32 Hidromorfona HCl (32 mg) formulaciones de tableta Lote 3766-69

[0216] Gránulos recubiertos preparados como se ha descrito anteriormente en este documento se pueden formar en forma de dosificación sólida, *por ejemplo*, tableta. Los gránulos recubiertos se pueden mezclar con EMCOMPRESS (dibásico dihidrato de fosfato de calcio), lactosa (FAST-FLO, pulverización seca), COMPRITOLATO 888 (behenato de glicerilo) en un mezclador V durante un periodo de aproximadamente 30 minutos. A continuación se añade estearato de magnesio a la mezcla y se mezcló durante 5 minutos adicionales. La mezcla combinada a continuación, se puede comprimir en una prensa rotatoria de tabletas para formar tabletas de 400 mg de forma redonda con un diámetro de 3/8". Por medio de este proceso, la siguiente tableta se preparó:

Tabla 74 - Hidromorfona HCl (32 mg) Formulaciones de tableta

Componente	Cantidad (% en peso)
Gránulos recubiertos de hidromorfona (Ejemplo de referencia 17, Tabla 45)	36,9
EMCOMPRESS	15,0
Lactosa	37,1
COMPRITOL (behenato de glicerilo)	10,00
Estearato de magnesio	1,0
Total	100,00

[0217] El cálculo anterior se basa en la potencia real en lugar de la teórica de los gránulos revestidos

Ejemplo de Referencia 33 Hidromorfona HCl (32 mg) formulaciones de tableta Lote 3766-70

[0218] Los gránulos recubiertos se pueden mezclar con EMCOMPRESS (dihidrato de fosfato de calcio dibásico), lactosa (FAST-FLO, secado por pulverización), COMPRITOLATO 888 (behenato de glicerilo) en un mezclador V durante un periodo de aproximadamente 30 minutos. A continuación se añade estearato de magnesio a la mezcla y se mezcló durante 5 minutos adicionales. La mezcla combinada a continuación, se puede comprimir en una decomprimadora rotativa para formar tabletas de 400 mg de forma redonda con un diámetro de 3/8". Por medio de este proceso, la siguiente tableta se preparó:

Tabla 75 - Hidromorfona HCl (32 mg) Formulaciones de tableta

Componente	Cantidad (% en peso)
Gránulos recubiertos de hidromorfona (Ejemplo de referencia 22, Tabla 55)	39,0
EMCOMPRESS	15,0
Lactosa	35,0
COMPRITOL (behenato de glicerilo)	10,0
Estearato de magnesio	1,0
Total	100,00

[0219] El cálculo anterior se basa en la potencia real en lugar de la teórica de los gránulos recubiertos.

Ejemplo de referencia 34 Hidromorfona HCl (32 mg) Formulaciones de tableta Lote 3766-72

[0220] Los gránulos recubiertos se pueden mezclar con lactosa (FAST-FLO, secado por pulverización), COMPRITOLATO 888 (behenato de glicerilo), Benecel MP844 (hipromelosa) en un mezclador V durante un periodo de aproximadamente 30 minutos. A continuación se añade estearato de magnesio a la mezcla y se mezcló durante 5 minutos adicionales. La mezcla combinada a continuación, se puede comprimir en una decomprimadora rotativa para formar tabletas de 400 mg de forma redonda con un diámetro de 3/8". Por medio de este proceso, la siguiente tableta se preparó:

Tabla 76 - Hidromorfona HCl (32 mg) Formulaciones de tableta

Componente	Cantidad (% en peso)
Gránulos recubiertos de hidromorfona (Ejemplo de referencia 22, Tabla 55)	39,0
Benecel MP844 (hipromelosa)	10,0
Lactosa	40,0
Compritol (behenato de glicerilo)	10,0
Estearato de magnesio	1,0
Total	100,00

[0221] El cálculo anterior se basa en la potencia real en lugar de la teórica de los gránulos recubiertos.

Ejemplo de Referencia 35 Hidromorfona HCl (32 mg) Formulaciones de tableta Lote 3766-73

[0222] Los gránulos recubiertos se pueden mezclar con lactosa (FAST-FLO, secado por pulverización), COMPRITOLATO 888 (behenato de glicerilo), Benecel MP844 (hipromelosa) en un mezclador V durante un periodo de aproximadamente 30 minutos. A continuación se añade estearato de magnesio a la mezcla y se mezcló durante 5 minutos adicionales. La mezcla combinada a continuación, se puede comprimir en una decomprimadora rotativa para formar tabletas de 400 mg de forma redonda con un diámetro de 3/8". Por medio de este proceso, la siguiente tableta se preparó:

Tabla 77 - Hidromorfona HCl (32 mg) Formulaciones de tableta

Componente	Cantidad (% en peso)
Gránulos recubiertos de hidromorfona (Ejemplo de referencia 17, Tabla 45)	36,9
Benecel MP844 (hipromelosa)	10,0
Lactosa	42,1
Compritol (behenato de glicerilo)	10,0
Estearato de magnesio	1,0
Total	100,00

[0223] El cálculo anterior se basa en la potencia real en lugar de la teórica de los gránulos recubiertos.

Ejemplo de referencia 36 Hidromorfona HCl (32 mg) Formulaciones de tableta Lote 3766-87

[0224] Los gránulos recubiertos se pueden mezclar con lactosa (FAST-FLO, secado por pulverización), COMPRITOLATO 888 (behenato de glicerilo), Benecel MP844 (hipromelosa) en un mezclador V durante un periodo de aproximadamente 30 minutos. A continuación se añade estearato de magnesio a la mezcla y se mezcló durante 5 minutos adicionales. La mezcla combinada a continuación, se puede comprimir en una decomprimadora rotativa para formar tabletas de 400 mg de forma redonda con un diámetro de 3/8". Por medio de este proceso, la siguiente tableta se preparó:

Tabla 78 - Hidromorfona HCl (32 mg) Formulaciones de tableta

Componente	Cantidad (% en peso)
Gránulos recubiertos de hidromorfona (Ejemplo de referencia 17, Tabla 45)	38,7
Benecel MP844 (hipromelosa)	20,0
Lactosa	30,3
Compritol (behenato de glicerilo)	10,0
Estearato de magnesio	1,0
Total	100,00

[0225] El cálculo anterior se basa en la potencia real en lugar de la teórica de los gránulos recubiertos.

Ejemplo de referencia 37 Hidromorfona HCl (32 mg) Formulaciones de tableta Lote 3766-88

[0226] Los gránulos recubiertos se pueden mezclar con lactosa (FAST-FLO, secado por pulverización), Benecel MP844 (hipromelosa) en un mezclador V durante un periodo de aproximadamente 30 minutos. A continuación se añade estearato de magnesio a la mezcla y se mezcló durante 5 minutos adicionales. La mezcla combinada a continuación, se puede comprimir en una decomprimadora rotativa para formar tabletas de 400 mg de forma redonda con un diámetro de 3/8". Por medio de este proceso, la siguiente tableta se preparó:

Tabla 79 - Hidromorfona HCl (32 mg) Formulaciones de tableta

Componente	Cantidad (% en peso)
Gránulos recubiertos de hidromorfona (Ejemplo de referencia 17, Tabla 45)	38,7
Benecel MP844 (hipromelosa)	20,0
Lactosa	40,3
Estearato de magnesio	1,0
Total	100,00

[0227] El cálculo anterior se basa en la potencia real en lugar de la teórica de los gránulos recubiertos.

Ejemplo de Referencia 38 Hidromorfona HCl (32 mg) Formulaciones de tableta Lote 3766-89

[0228] Los gránulos recubiertos se pueden mezclar con lactosa (FAST-FLO, secado por pulverización), Etilcelulosa NT 10, Compritol (Behenato de glicerol) en un mezclador V durante un periodo de aproximadamente 30 minutos. A continuación se añade estearato de magnesio a la mezcla y se mezcló durante 5 minutos adicionales. La mezcla combinada a continuación, se puede comprimir en una decomprimadora rotativa para formar tabletas de 400 mg de forma redonda con un diámetro de 3/8". Por medio de este proceso, la siguiente tableta se preparó:

Tabla 80 - Hidromorfona HCl (32 mg) Formulaciones de tableta

Componente	Cantidad (% en peso)
Gránulos recubiertos de hidromorfona (Ejemplo de referencia 17, Tabla 45)	38,7
Etilcelulosa NT 10	50,3
Compritol (behenato de glicerilo)	10,0
Estearato de magnesio	1,0
Total	100,00

[0229] El cálculo anterior se basa en la potencia real en lugar de la teórica de los gránulos recubiertos.

Ejemplo de Referencia 39 Hidromorfona HCl (32 mg) Formulaciones de tableta Lote 3766-57

[0230] Los gránulos recubiertos se pueden mezclar con lactosa (FAST-FLO, secado por pulverización), Compritol (behenato de glicerilo) en un mezclador V durante un periodo de aproximadamente 30 minutos. La mezcla combinada a continuación, se puede comprimir en una decomprimadora rotativa para formar tabletas de 400 mg de forma redonda con un diámetro de 3/8". Por medio de este proceso, la siguiente tableta se preparó:

Tabla 81 - Hidromorfona HCl (32 mg) Formulaciones de tableta

Componente	Cantidad (% en peso)
Gránulos recubiertos de hidromorfona (Ejemplo de referencia 22, Tabla 55)	39,0
Lactosa	51,0
Compritol (behenato de glicerilo)	10,0
Total	100,00

[0231] El cálculo anterior se basa en la potencia real en lugar de la teórica de los gránulos recubiertos.
Ejemplo 40 La Hidromorfona HCl (32 mg) Formulaciones de tableta Lote 4002-57

[0232] Los gránulos recubiertos se pueden mezclar con lactosa (FAST-FLO, secado por pulverización), en un

mezclador V durante un periodo de aproximadamente 30 minutos. A continuación se añade estearato de magnesio a la mezcla y se mezcló durante 5 minutos adicionales. La mezcla combinada a continuación, se puede comprimir en una decomprimadora rotativa para formar tabletas de 400 mg de forma redonda con un diámetro de 3/8". Por medio de este proceso, la siguiente tableta se preparó:

5

Tabla 82 - Hidromorfona HCl (32 mg) Formulaciones de tableta

10

Componente	Cantidad (% en peso)
Gránulos recubiertos de hidromorfona (Ejemplo 30, Tabla 71)	27,8
Lactosa	71,2
Estearato de magnesio	1,0
Total	100,00

15

[0233] El cálculo anterior se basa en la potencia real en lugar de la teórica de los gránulos recubiertos.

Ejemplo 41 La Hidromorfona HCl (32 mg) Formulaciones de tableta Lote 4002-60

20

[0234] Los gránulos recubiertos se pueden mezclar con lactosa (FAST-FLO, secado por pulverización), Benecel MP844 (hipromelosa) en un mezclador V durante un periodo de aproximadamente 30 minutos. A continuación se añade estearato de magnesio a la mezcla y se mezcló durante 5 minutos adicionales. La mezcla combinada a continuación, se puede comprimir en una decomprimadora rotativa para formar tabletas de 400 mg de forma redonda con un diámetro de 3/8". Por medio de este proceso, la siguiente tableta se preparó:

25

Tabla 83 - Hidromorfona HCl (32 mg) Formulaciones de tableta

30

Componente	Cantidad (% en peso)
Gránulos recubiertos de hidromorfona (Ejemplo 30, Tabla 71)	27,8
Benecel MP844 (hipromelosa)	10,0
Lactosa	61,2
Estearato de magnesio	1,0
Total	100,00

40

[0235] El cálculo anterior se basa en la potencia real en lugar de la teórica de los gránulos recubiertos.

Ejemplo 42 La Hidromorfona HCl (32 mg) Formulaciones de tableta Lote 4002-61

45

[0236] Los gránulos recubiertos se pueden mezclar con lactosa (FAST-FLO, secado por pulverización), COMPRITOLATO 888 (behenato de glicerilo), Benecel MP844 (hipromelosa) en un mezclador V durante un periodo de aproximadamente 30 minutos. A continuación se añade estearato de magnesio a la mezcla y se mezcló durante 5 minutos adicionales. La mezcla combinada a continuación, se puede comprimir en una decomprimadora rotativa para formar tabletas de 400 mg de forma redonda con un diámetro de 3/8". Por medio de este proceso, la siguiente tableta se preparó:

50

Tabla 84 - Hidromorfona HCl (32 mg) Formulaciones de tableta

55

Componente	Cantidad (% en peso)
Gránulos recubiertos de hidromorfona (Ejemplo 30, Tabla 71)	27,8
Benecel MP844 (hipromelosa)	10,0
Lactosa	51,2
Compritol (behenato de glicerilo)	10,0
Estearato de magnesio	1,0
Total	100,00

60

65

[0237] El cálculo anterior se basa en la potencia real en lugar de la teórica de los gránulos recubiertos.

[0238] Ejemplo 43 Hidromorfona HCl (32 mg) Formulaciones de tableta Lote 4002-58

[0239] Los gránulos recubiertos se pueden mezclar con lactosa (FAST-FLO, secado por pulverización), en un mezclador V durante un período de alrededor de 30 minutos. A continuación se añade estearato de magnesio a la mezcla y se mezcló durante 5 minutos adicionales. La mezcla combinada a continuación, se puede comprimir en una decomprimadora rotativa para formar tabletas de 400 mg de forma redonda con un diámetro de 3/8". Por medio de este proceso, la siguiente tableta se preparó:

Tabla 85 - Hidromorfona HCl (32 mg) Formulaciones de tableta

Componente	Cantidad (% en peso)
Gránulos recubiertos de hidromorfona (Ejemplo 31, Tabla 73)	28,0
Lactosa	71,0
Estearato de magnesio	1,0
Total	100,00

[0240] El cálculo anterior se basa en la potencia real en lugar de la teórica de los gránulos recubiertos.

Ejemplo 44 Los gránulos recubiertos Lote 4002-73 (cera de carnauba en el núcleo y el revestimiento, sin curado)

[0241] Mediante el uso de un proceso similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 17, pero con el uso de 62% de CE para la mezcla seca junto con 10% de cera de carnauba con otros ingredientes, se preparó la siguiente formulación, que se diferencia del Ejemplo 17 en las cantidades de cada componente utilizadas. Los gránulos húmedos no se secaron parcialmente antes de aplastarse.

Tabla 86 - Formulaciones de gránulos

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Hidromorfona HCl	46,6
Metilcelulosa de hidroxipropilo (HPMC)	26,4
Etilcelulosa	17,0
Cera de carnauba	10,0
Total	100,0

Tabla 89 - Formulación de gránulos recubiertos

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Gránulos de hidromorfona	60,0
Etilcelulosa	26.7
Cera de carnauba	13.3
Total	100,00

Ejemplo 45 gránulos con recubrimiento Lote 4002-76 (Gelución 50/13 en el núcleo y la capa, no curada)

[0242] Mediante el uso de un proceso similar al descrito anteriormente en el Ejemplo 17, pero con el uso de 64% de CE para la mezcla seca junto con 10,1% Gelución 50/13 con otros ingredientes, se preparó la siguiente formulación, que se diferencia del Ejemplo 17 en las cantidades de cada componente utilizadas. Antes de la granulación, Gelución 50/13 se molió y se tamizó primero a través de un tamiz de malla 30 antes de mezclarse con otros materiales. Los gránulos húmedos no se secaron parcialmente antes de aplastarse.

Tabla 90 - Formulaciones de gránulos

5

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Hidromorfona HCl	46,8
Metilcelulosa de hidroxipropilo (HPMC)	26,5
Etilcelulosa	16,6
Gelución 50/13	10,1
Total	100,0

10

15 Antes de recubrimiento, Gelución 50/13 se molió y se tamizó primero a través de una pantalla de malla 200 antes de añadirse a la solución etanólica CE.

Tabla 91 - Formulación de gránulos recubiertos

20

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Gránulos de hidromorfona	60,0
Etilcelulosa	26,7
Gelución 50/13	13,3
Total	100,00

25

Ejemplo 46

30 **[0243]** Un número de lotes de tabletas, incluyendo los gránulos revestidos de la presente invención se produjeron como se muestra en la Tabla 92 a continuación.

Tabla 92

35

Granulados revestidos	Lotes de tabletas	Dureza media de tabletas (N)
3766-06	3766-69	50
	3766-73	40
3766-80	3766-87	47
	3766-88A, B	55, 74
	3766-89	38
3766-33	3766-57	52
	3766-70	45
	3766-72	40
4002-46	4002-57	80
	4002-60	70-80
	4002-61	48
4002-54	4002-58	80

50

55 **[0244]** Los números de lote de tableta están indicados en la segunda columna y los granulados recubiertos utilizados (cuya producción se ha descrito anteriormente) se indican en la primera columna. La tercera columna proporciona la dureza media de la tableta. Los detalles del proceso de fabricación se pueden encontrar en las secciones correspondientes de ejemplo.

60 **[0245]** Las Tablas 93, 94 y 95 identifican el lote de la tableta a la izquierda y proporcionan información de disolución en diversos momentos para cada lote. Lotes 3766-57, por ejemplo, eran comprimidos de 400 miligramos con una dureza de 52 Newtons, que eran redondos y 3/4 de pulgada. Estas tabletas incluyen granulados recubiertos lotes 3766-33, cuya producción se describe en el Ejemplo de referencia 22. Como se muestra en la Tabla 93, estos comprimidos se pusieron a prueba utilizando el aparato de disolución USP número 2 usando 500 ml de 0,1 N HCl (disolución normal) o 40% de solución etanólica (disolución de vertimiento de dosis) como medio de disolución. Pruebas de manipulación indebida simulada por vía oral se llevaron a cabo mediante el aplastamiento de los comprimidos usando morteros de cerámica y manos de mortero. Cada comprimido se colocó en un mortero cerámico (13 cm de diámetro exterior) a continuación, mediante el uso de una mano de mortero y aplicando fuerza

65

verticalmente hacia abajo, los comprimidos son aplastados por un movimiento circular de 360°C. Cada círculo completo constituye 1 trazo. Cada tableta es aplastada por la aplicación de 12 golpes como se describe anteriormente. El polvo triturado entonces se analiza usando el aparato USP número 2 y se considera los datos de disolución a los 30 minutos. Este lote exhibió una liberación del 29% a las cuatro horas, una liberación de 58% a las 8 horas y una liberación del 90% a las 16 horas. Como se muestra en la Tabla 94, el mismo lote liberó 51% en dos horas tras la exposición a etanol. Esto se compara con una liberación de 13% bajo condiciones normales. En este caso particular, tal discrepancia no se consideró exitoso en términos de resistencia a los disolventes. De acuerdo con la Tabla 95, el mismo lote de la tableta mostró una liberación de 36% a los 30 minutos después de manipulación Indebida simulada como se describe en el presente documento.

Tabla 93 - Tabletas de hidromorfona (32 mg) Disolución normal

% Released in Time (hrs)									
Lote	0	1	2	4	8	12	16	20	24
3766-57	0	8	13	29	58	81	90	94	96
3766-69	0	24	53	88	96	98	98	99	99
3766-70	0	8	13	30	60	80	88	91	92
3766-72	0	5	8	18	42	64	81	93	98
3766-73	0	9	21	41	67	83	94	99	102
3766-87	0	4	11	29	57	76	90	99	104
3766-88A	0	6	17	36	62	79	90	95	98
3766-88B	0	6	16	36	64	82	93	99	101
3766-89	0	3	11	54	99	102	103	103	104
4002-57	0	7	26	67	95	102	105	107	108
4002-58	0	8	28	62	86	94	97	98	100
4002-60	0	2	8	24	54	76	90	96	98
4002-61	0	2	5	17	46	72	90	101	105

Tabla 94

Disolución vertimiento de dosis							
Lote	% liberado en tiempo (min)						Disolución de liberación normal en 2 horas
	0	15	30	45	60	120	
3766-57	0	2	4	7	13	51	13
3766-69	0	2	6	12	16	33	53
3766-70	0	2	3	5	9	24	13
3766-72	0	1	2	3	4	14	8
3766-73	0	1	3	5	8	19	21
3766-87	0	1	2	2	4	14	11
3766-88A	0	1	2	3	5	14	17
3766-88B	0	1	2	3	5	16	16
3766-89	0	3	38	67	83	98	11
4002-57	0	3	16	46	72	96	26
4002-58	0	3	20	47	71	94	28
4002-60	0	1	3	8	14	29	8
4002-61	0	1	2	6	11	24	5

Tabla 95

Manipulación simulada Disolución Oral						
	% liberado en tiempo (min)					
Lote	0	15	30	45	60	120
3766-57	0	24	36	44	48	57
3766-72	0	19	28	36	42	55
3766-73	0	31	63	75	84	94
3766-87	0	19	38	53	64	87
3766-88A	0	32	50	66	74	88
3766-88B	0	38	52	66	75	89
3766-89	0	29	51	65	73	88
4002-57	0	13	23	29	36	54
4002-58	0	20	34	44	52	69
4002-60	0	19	31	39	46	66
4002-61	0	13	27	40	50	67

[0246] Aunque la invención aquí ha sido descrita con referencia a realizaciones particulares, se ha de entender que estas realizaciones son meramente ilustrativas de los principios y aplicaciones de la presente invención. Se entiende, por tanto, que numerosas modificaciones se pueden hacer a las realizaciones ilustrativas y que otros arreglos pueden ser concebidas sin apartarse del alcance de la presente invención como se define por las reivindicaciones adjuntas.

Reivindicaciones

- 5 **1** Las partículas recubiertas que comprenden: partículas de liberación controlada que contienen API que comprenden un API en una cantidad de al menos 0,1%, y una grasa/cera en una cantidad de entre 5 y 30% en base al peso de las partículas sin revestir, y un recubrimiento resistente al aplastamiento que contiene entre 10 y 30% de una grasa/cera en base al peso de las partículas recubiertas y el recubrimiento está presente en una cantidad de entre 20 y 75% en peso basado en el peso de las partículas recubiertas, en el que las partículas recubiertas exhiben al menos una de una mayor resistencia al aplastamiento o la liberación de API más larga en comparación con partículas recubiertas idénticas que no incluyen una grasa/cera, tanto en la partícula como el revestimiento.
- 10 **2** Las partículas recubiertas de la reivindicación 1 en las que las partículas son granulados en húmedo que comprenden un API en una cantidad de entre 0,1 a 90 por ciento en peso del granulado se mezcla con un primer material que es a lo sumo ligeramente soluble en agua, pero es al menos escasamente soluble en alcohol y está presente en una cantidad entre 1 a 90 por ciento en peso del granulado, y un segundo material que es a lo sumo ligeramente soluble en alcohol, pero al menos escasamente soluble en agua y está presente en una cantidad entre 1 y 90 por ciento en peso del granulado, y en el que el API y los dos materiales se granularon en presencia de agua y alcohol.
- 15 **3** Las partículas recubiertas de la reivindicación 2 en la que el primer material es etilcelulosa y el segundo material es HPMC.
- 20 **4** Las partículas recubiertas de la reivindicación 3 en la que el recubrimiento sobre las partículas se proporciona en una cantidad de entre 30 y 60% en peso de las partículas recubiertas y el revestimiento comprende además un material de revestimiento seleccionado del grupo que consiste en polímeros de celulosa, copolímeros de éster de metacrilato, copolímeros de ácido metacrílico y goma laca, dicho material de recubrimiento depositado sobre las partículas usando un alcohol a base de disolvente.
- 25 **5** Las partículas recubiertas de la reivindicación 4 en la que el material de revestimiento es etilcelulosa y el recubrimiento se deposita sobre la partícula usando etanol sustancialmente anhidro.
- 30 **6** Las partículas recubiertas de la reivindicación 1 en la que el API es un opiáceo.
- 35 **7** Las partículas recubiertas de la reivindicación 6 en la que el opiáceo se selecciona del grupo que consta de fentanilo, oxicodona y hidromorfona, y sales de los mismos.
- 8** Las partículas recubiertas de la reivindicación 2 en la que el API es un opiáceo.
- 40 **9** Las partículas recubiertas de la reivindicación 8 en la que el opiáceo se selecciona del grupo que consta de fentanilo, oxicodona e hidromorfona, y sales de los mismos.
- 45 **10** Una composición farmacéutica que comprende: una matriz que incluye partículas de una grasa/cera en una cantidad de entre 1 y 50% en peso de la composición y las partículas que contienen API que comprenden un API en una cantidad de al menos 0,1%, y una grasa/cera en una cantidad de entre 5 y 30% basado en el peso de las partículas no recubiertas, y un recubrimiento resistente al aplastamiento que contiene entre 10 y 30% de una grasa/cera basado en el peso de las partículas recubiertas y el recubrimiento está presente en una cantidad de entre 20 y 75% en peso basado en el peso de las partículas recubiertas, en las que las partículas revestidas exhiben al menos una de una mayor resistencia al aplastamiento o la liberación API más larga en comparación con partículas recubiertas idénticas que no incluyen una grasa/cera, tanto en las partículas como el recubrimiento.
- 50 **11** Una forma de dosificación farmacéutica que comprende: una matriz que incluye partículas de una grasa/cera seleccionada del grupo que consiste de ceras, ácidos grasos y ésteres de ácidos grasos presentes en una cantidad de entre 1 y 50% en peso de la forma de dosificación, una cantidad de partículas que contienen API suficientes para proporcionar una cantidad eficaz de API, partículas que comprenden un API, una grasa/cera seleccionada del grupo que consiste en ceras, ácidos grasos y ésteres de ácidos grasos en una cantidad de entre 5 y 30% basado en el peso de las partículas no recubiertas, y un recubrimiento resistente al aplastamiento que contiene entre 10 y 30% de una grasa/cera seleccionada del grupo que consiste en ceras, ácidos grasos y ésteres de ácidos grasos basados en el peso de las partículas recubiertas, el recubrimiento presente en una cantidad de entre 20 y 75% en peso de las partículas recubiertas, en el que las partículas revestidas exhiben al menos una de una mayor resistencia al aplastamiento o la liberación API más larga en comparación con partículas recubiertas idénticas que no incluyen una grasa/cera, tanto en la partícula como en el revestimiento.
- 55 **12** La forma de dosificación de la reivindicación 11 que comprende además un primer material que es a lo sumo ligeramente soluble en agua, pero es al menos escasamente soluble en alcohol y está presente en una cantidad entre 1 a 90 por ciento en peso de la partícula, y un segundo material que es a lo sumo ligeramente soluble en alcohol, pero al menos escasamente soluble en agua presente en una cantidad entre 1 y 90 por ciento en peso de la partícula y donde la partícula es un granulado húmedo que comprende el API, los materiales primero y el segundo
- 60
- 65

granulados con un sistema disolvente de agua y alcohol, y el revestimiento comprende además un material de revestimiento seleccionado del grupo que consiste en polímeros de celulosa, copolímeros de metacrilato, copolímeros de éster de ácido metacrílico y goma laca, dicho material de recubrimiento depositado sobre dicho granulado usando un alcohol a base de disolvente y las partículas recubiertas estando presentes en una cantidad suficiente para proporcionar de entre 10 microgramos y 2000 miligramos de API por forma de dosificación.

13 La forma de dosificación de la reivindicación 12 en la que el primer material es etilcelulosa y el segundo material es HPMC.

14 La forma de dosificación de la reivindicación 12, en la que el material de recubrimiento isetilcelulosa.

15 La forma de dosificación de la reivindicación 12 en la que el primer material es etilcelulosa y el segundo material es HPMC y el material de revestimiento es etilcelulosa y el recubrimiento se deposita sobre la partícula mediante el uso de etanol sustancialmente anhidro.

16 Un método para producir una forma de dosificación que proporciona una liberación más larga y una mayor resistencia al aplastamiento a una forma de dosificación de liberación controlada que comprende:

granulación, en presencia de agua y alcohol, un API con un primer material que es a lo sumo ligeramente soluble en agua, pero es al menos escasamente soluble en alcohol y está presente en una cantidad entre 1 a 90 por ciento en peso del granulado, y un segundo material que es a lo sumo ligeramente soluble en alcohol, pero al menos escasamente soluble en agua y está presente en una cantidad entre 1 y 90 por ciento en peso del granulado, y una grasa/cera que tiene un punto de fusión de 30 grados celsius o más y un HLB de 6 o menos presente en una cantidad de entre 5 y 40% basado en el peso del granulado;

recubrimiento del granulado con un recubrimiento que comprende un material seleccionado del grupo que consiste en polímeros de celulosa, copolímeros de éster de metacrilato, copolímeros de ácido metacrílico y goma laca, dicho material de revestimiento depositado en dicho granulado usando un alcohol a base de disolvente y que comprende además una grasa/cera que tiene un punto de fusión de 30 grados celsius o más, y un HLB de 6 o menos en una cantidad de entre 5 y 40% basado en el peso del granulado revestido, el revestimiento se proporciona en una cantidad de entre 20% y 75% en peso de base en el peso de la partícula recubierta; el mezclado del granulado recubierto con al menos un excipiente para formar una mezcla; y la formación de formas de dosificación individuales de la mezcla.

17 El método de la reivindicación 16 en el que la grasa/cera se añade a dicho granulado en una forma sólida, no fundida.

18 El método de la reivindicación 16 en el que la grasa/cera se añade a dicho recubrimiento en una forma sólida, no fundida.

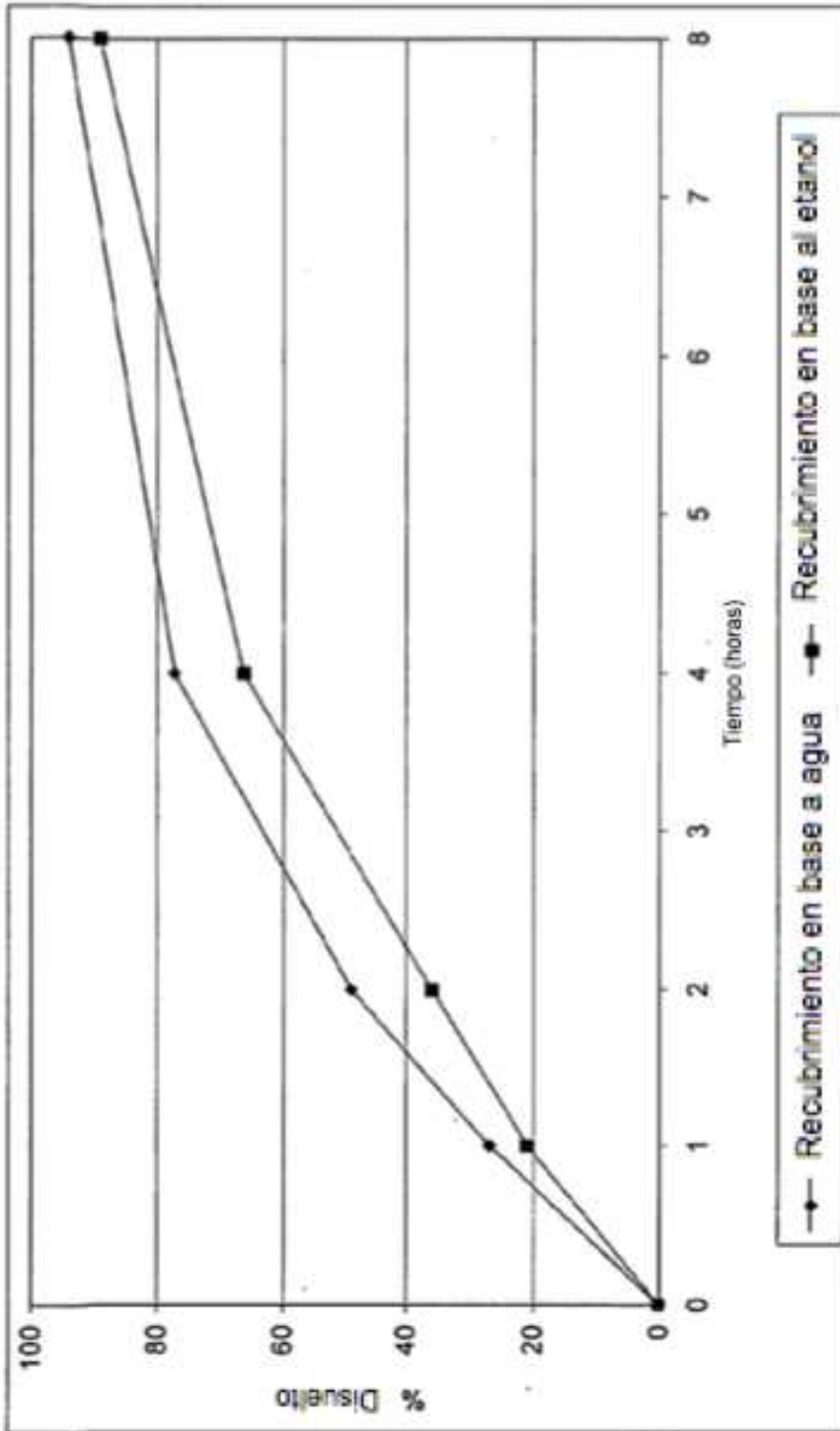


FIGURA 1

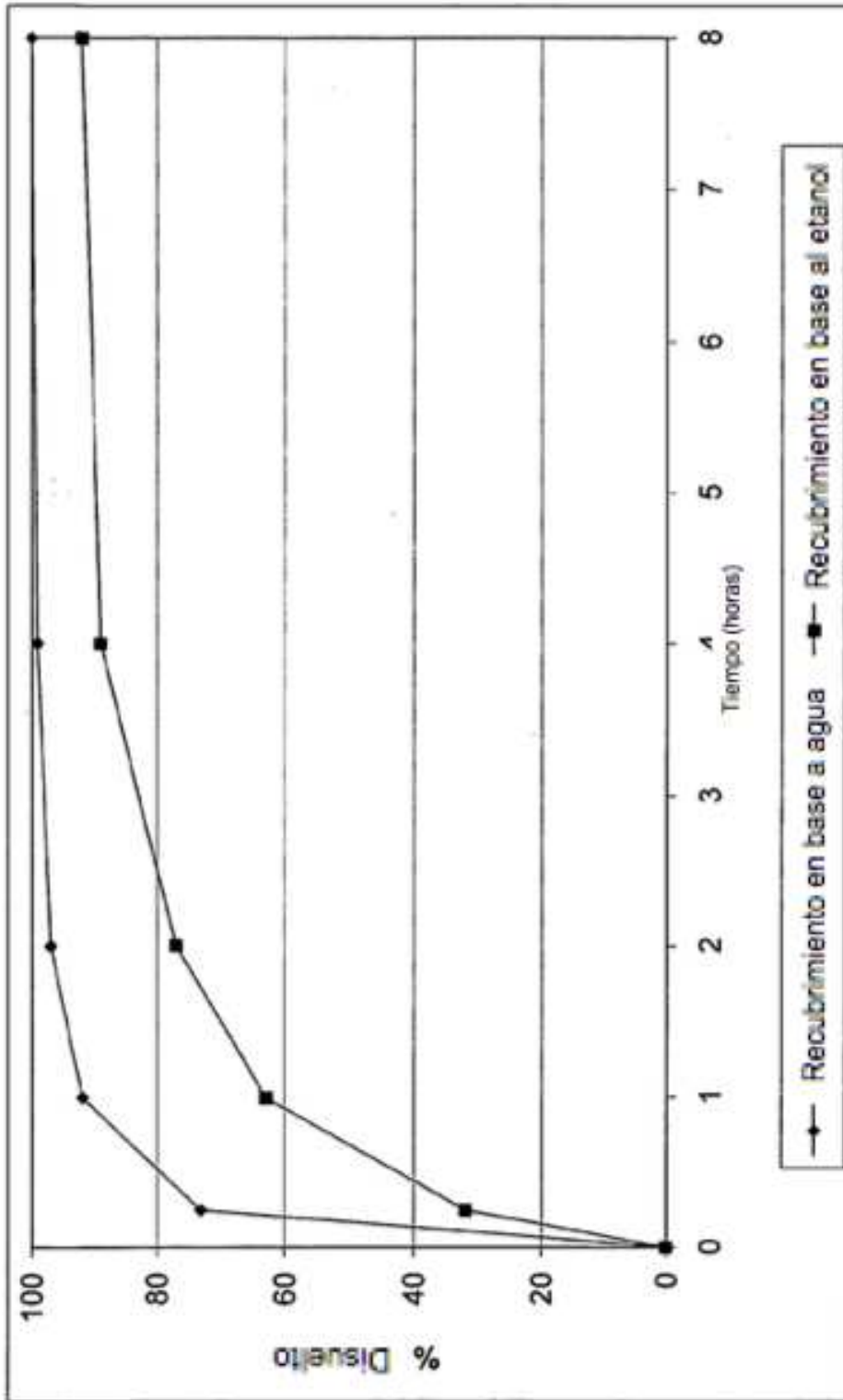


FIGURA 2

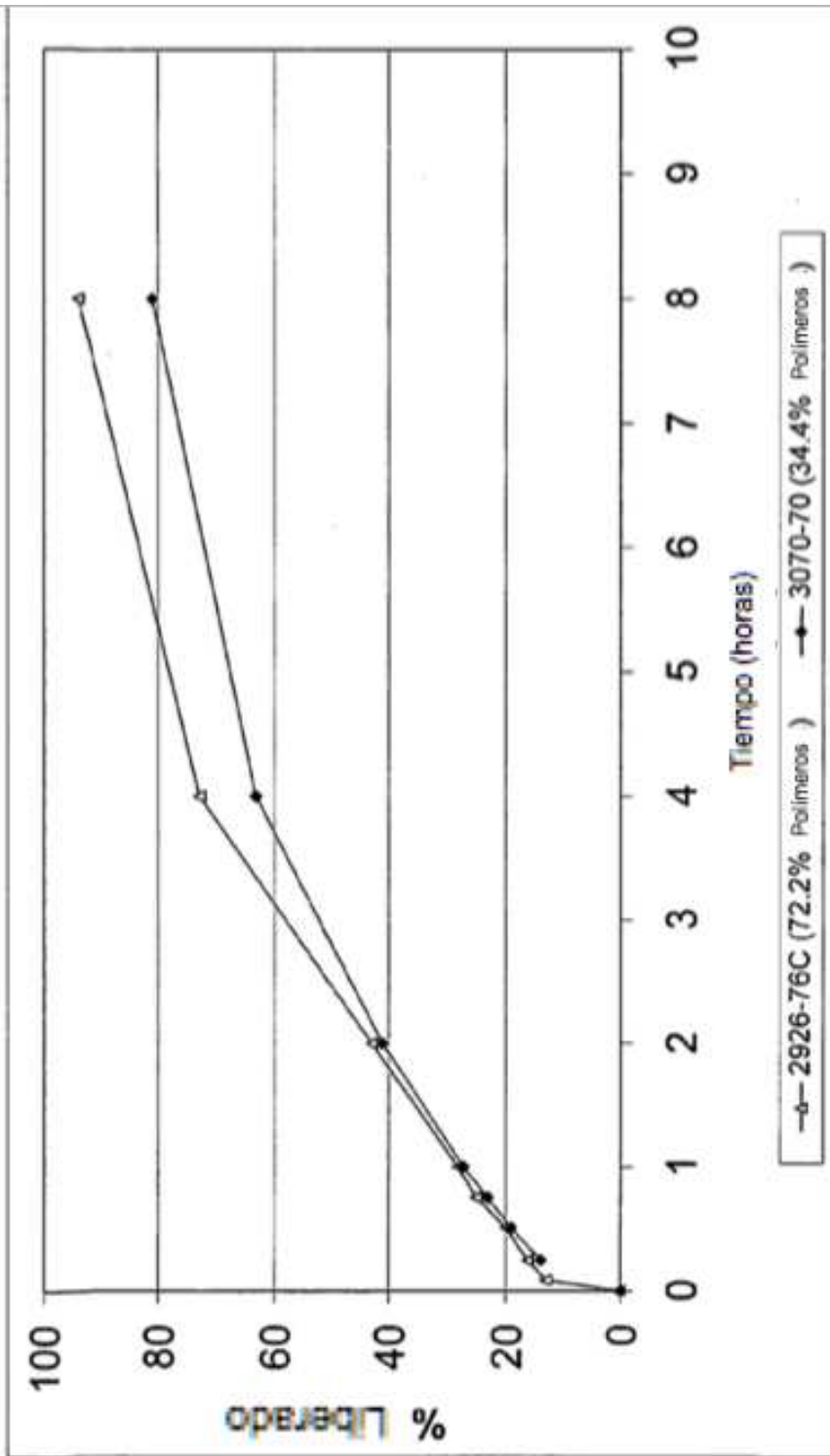


FIGURA 3

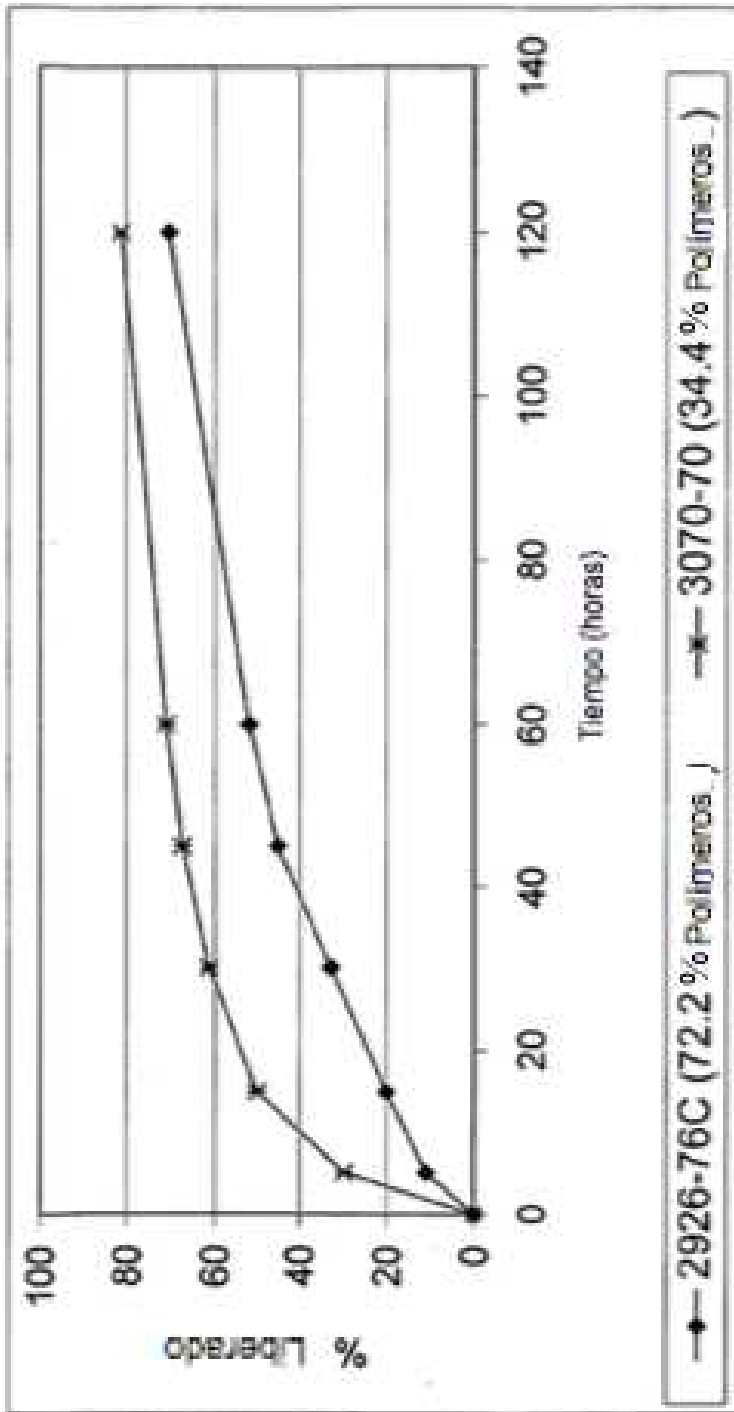


FIGURA 4

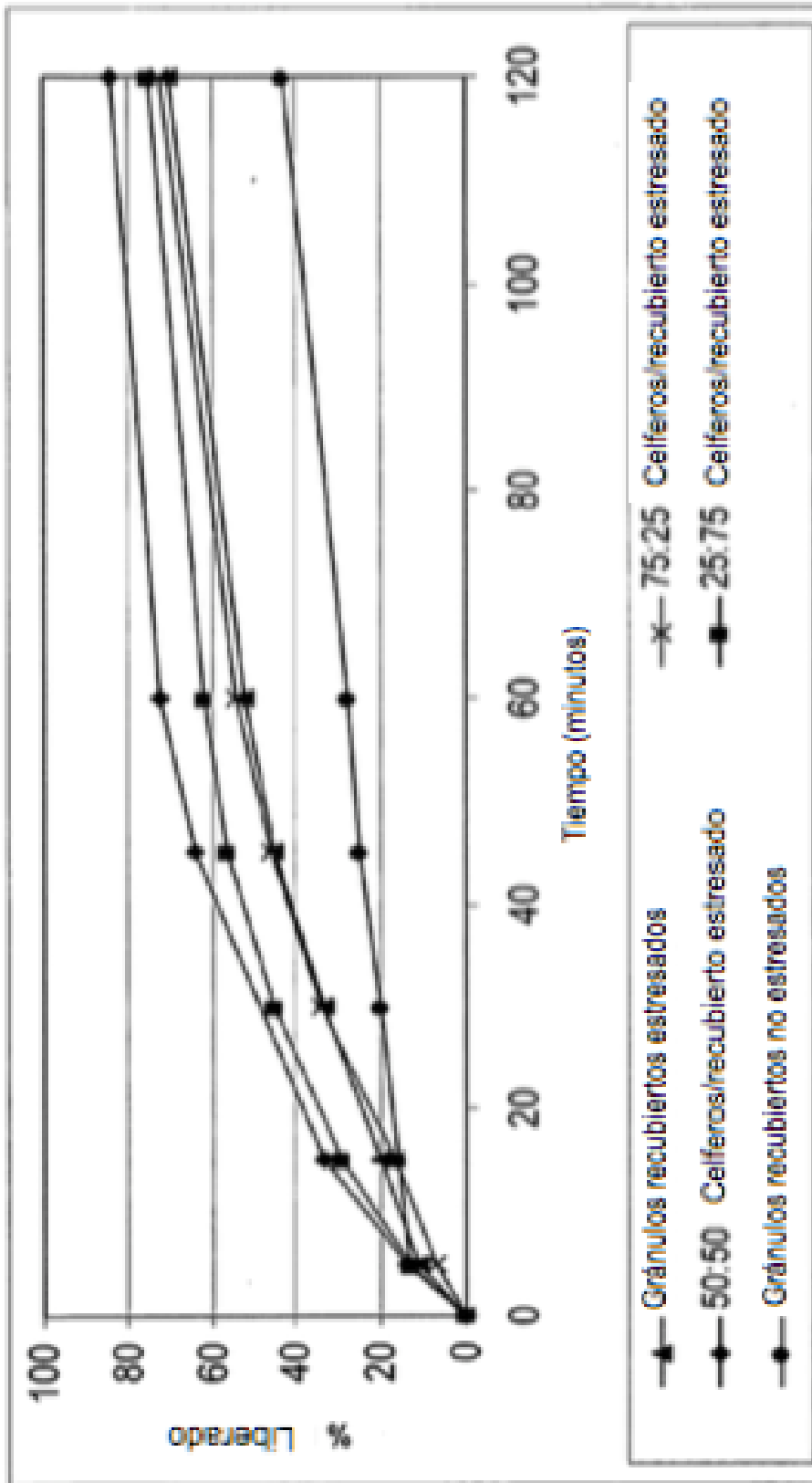


FIGURA 5

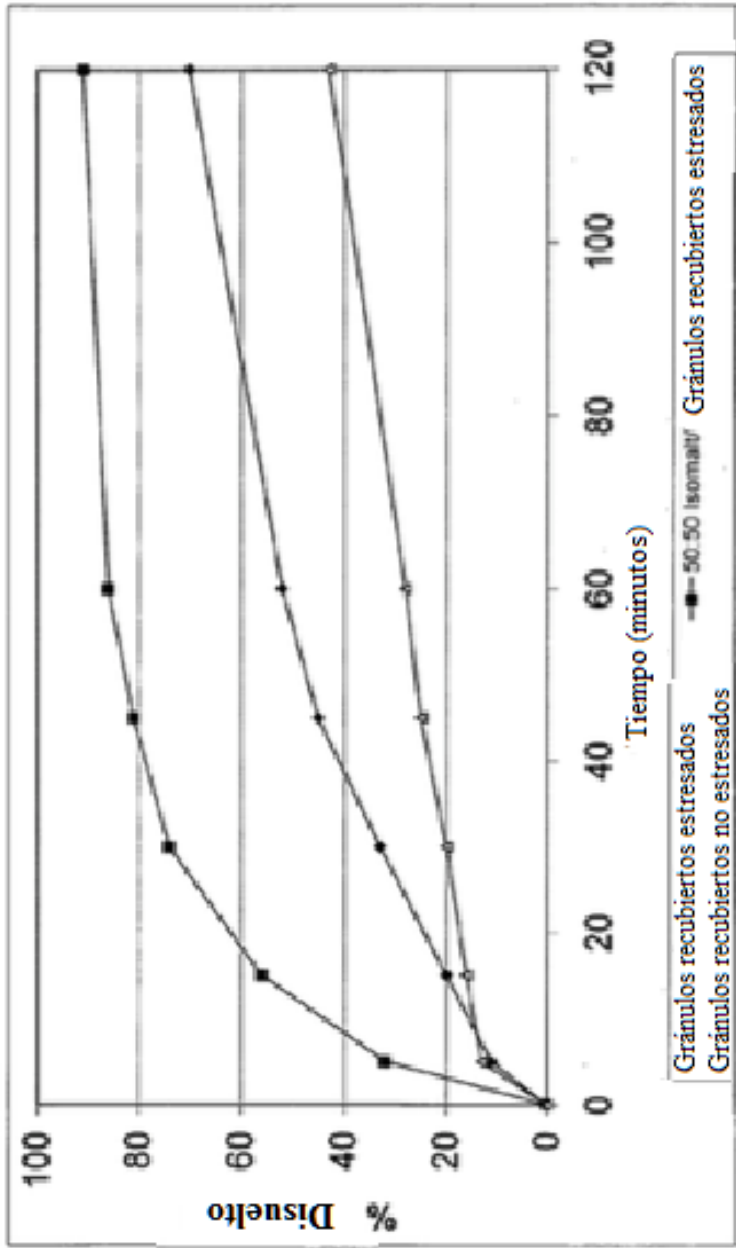


FIGURA 6

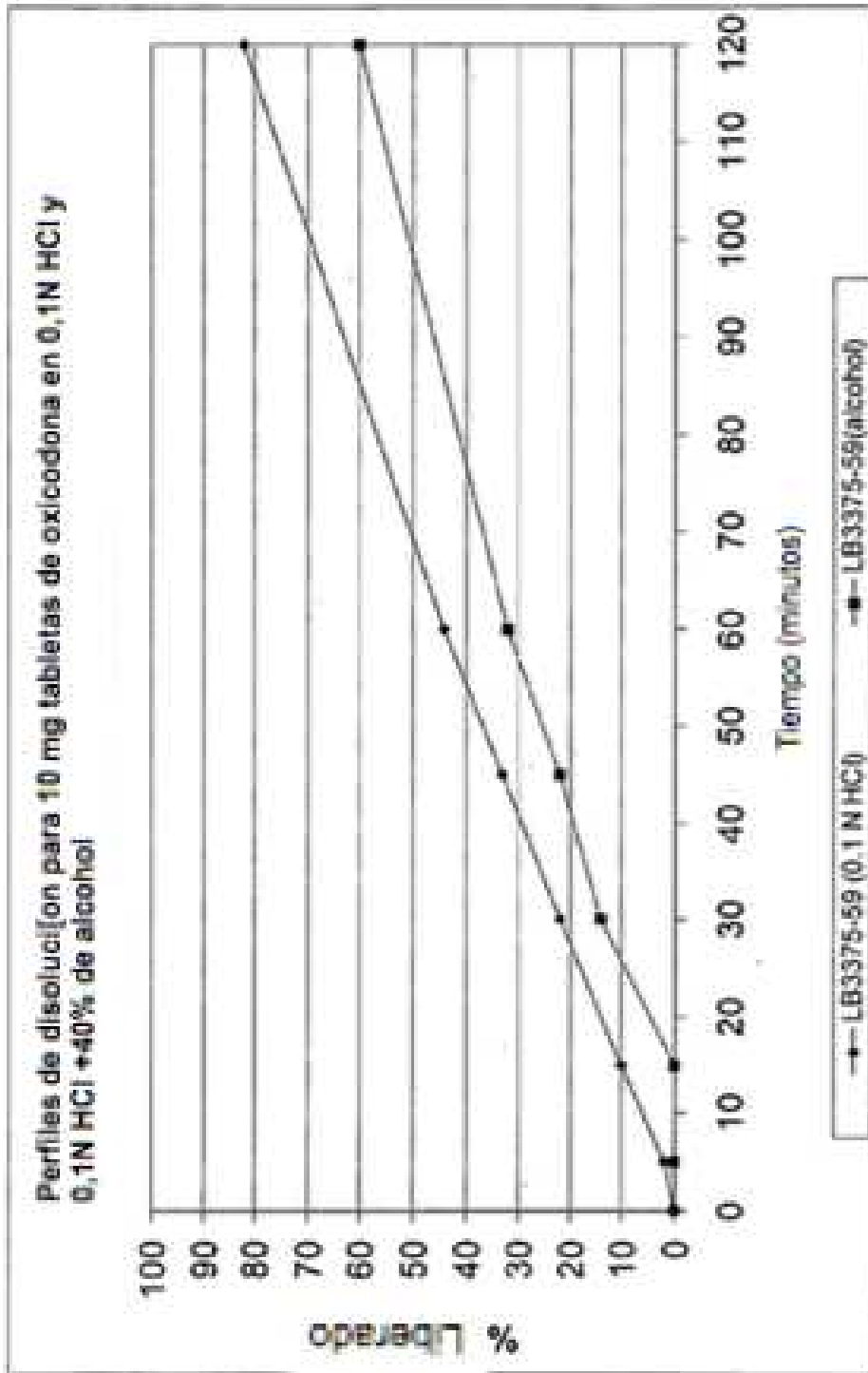


FIGURA 7

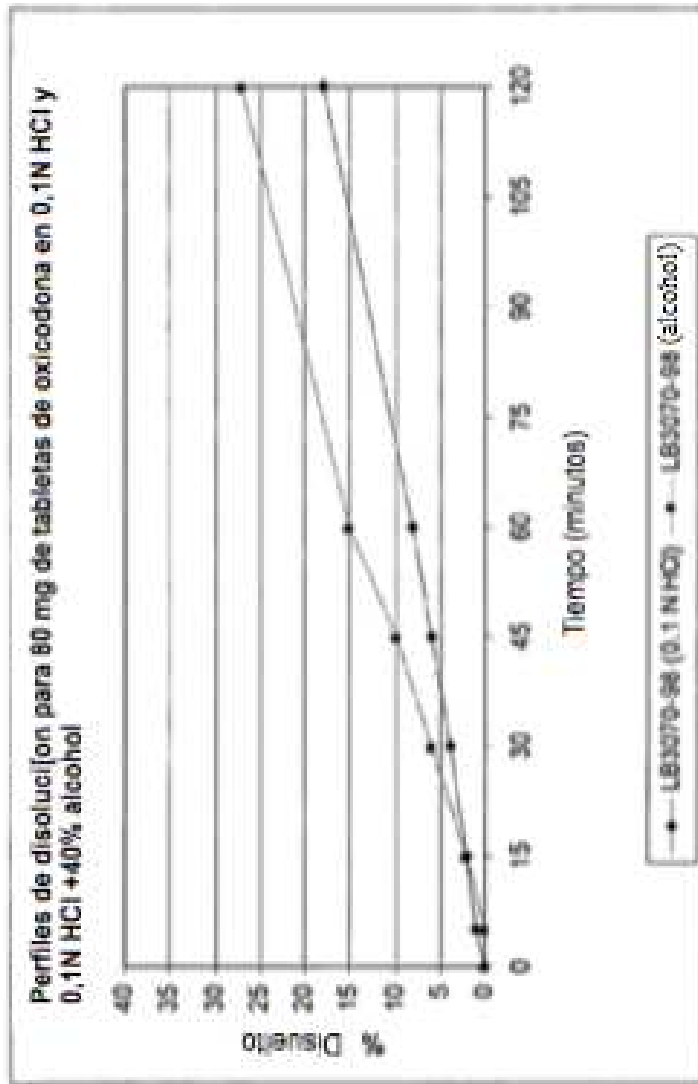


FIGURA 8

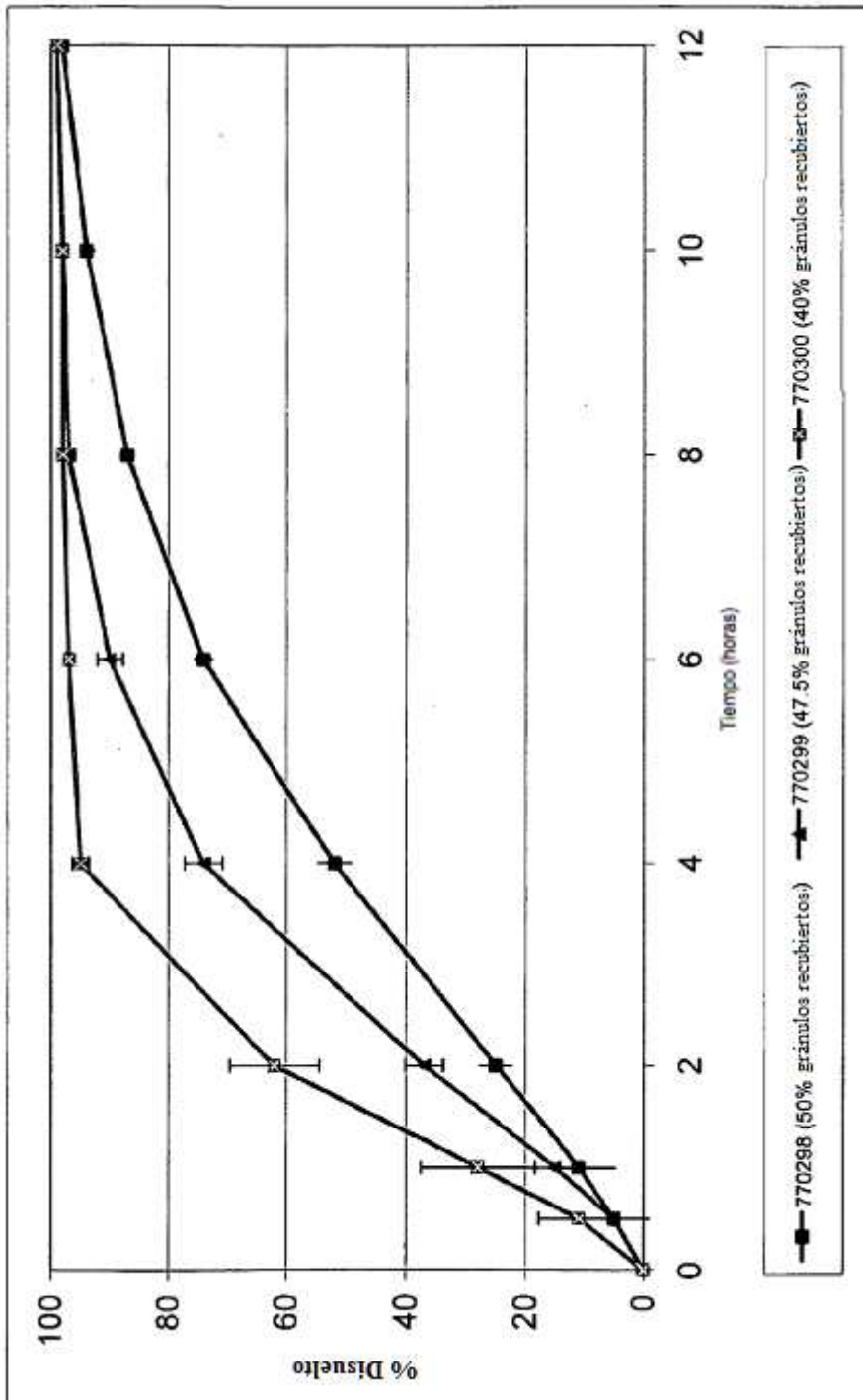


FIGURA 9

FIGURA 10

Efecto de curar gránulos con Compritol en el recubrimiento sólo en liberación de HCl de hidromorfona en comparación con gránulos recubiertos sin Compritol o curado

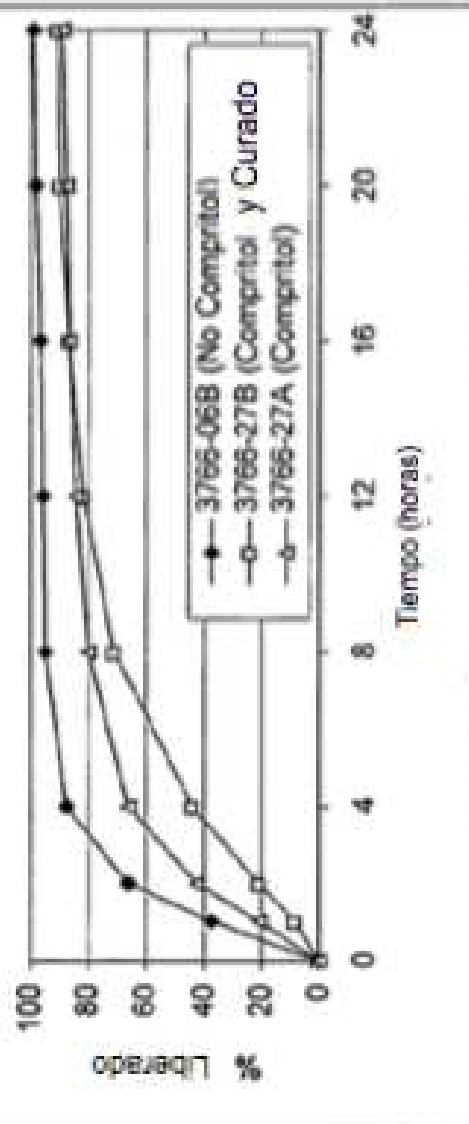


FIGURA 11

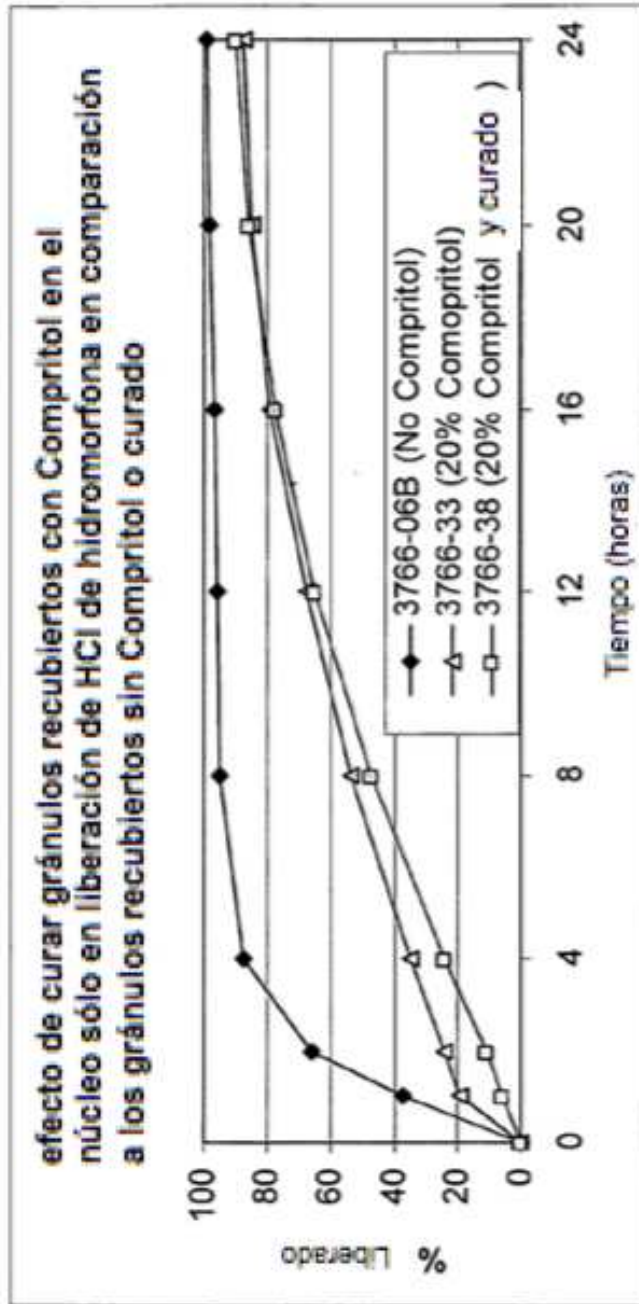
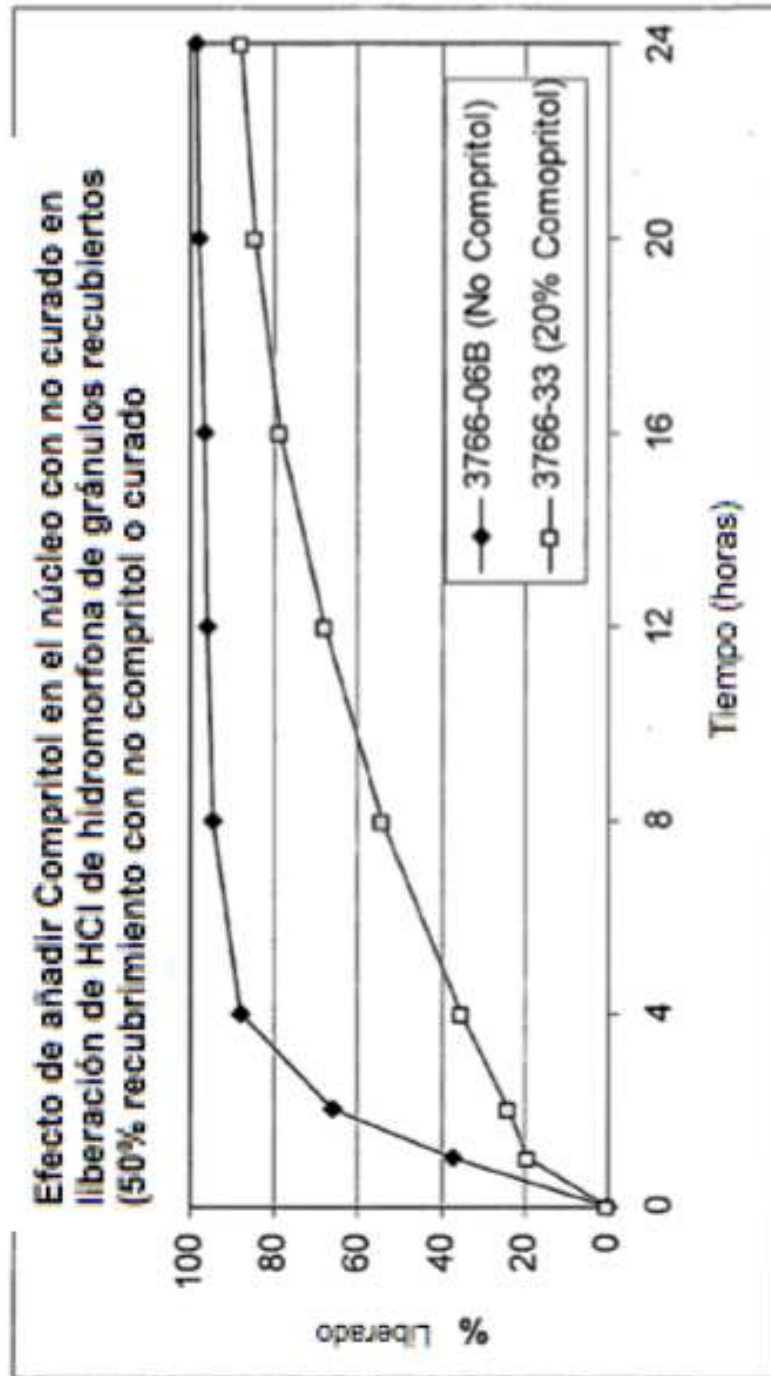


FIGURA 12



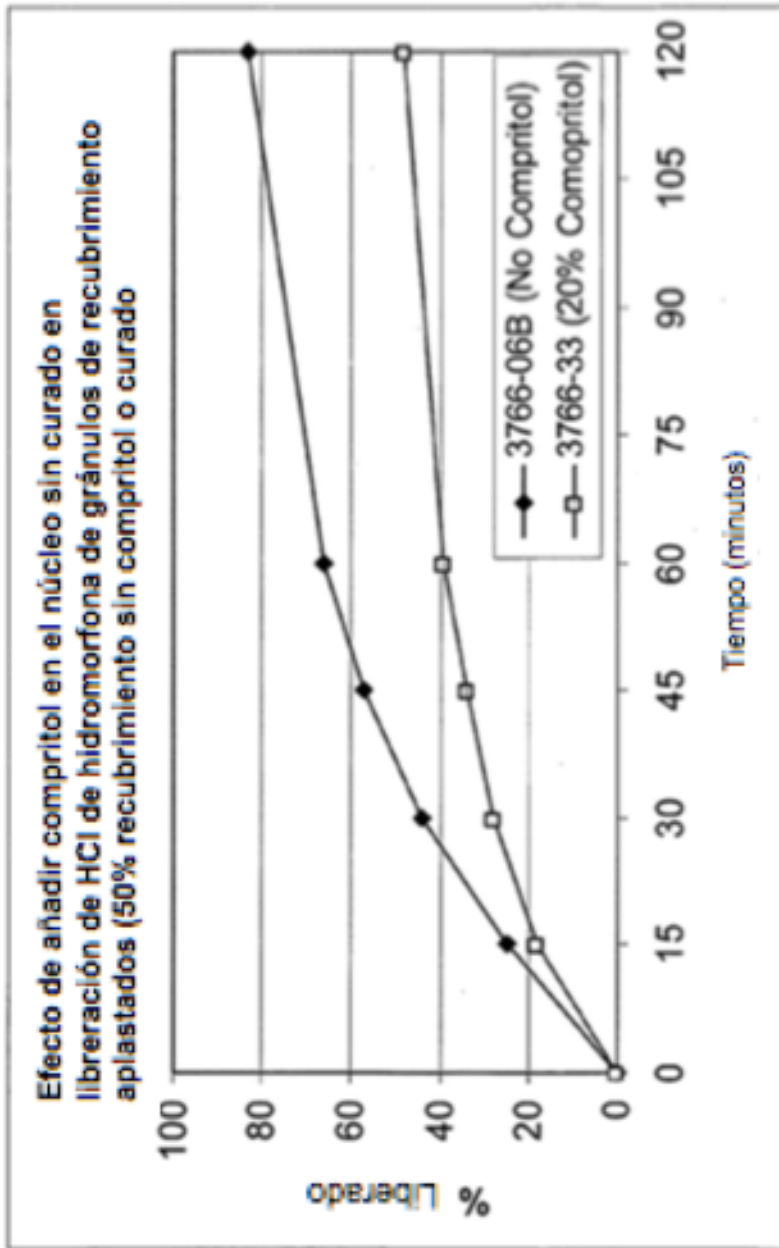


FIGURA 13

FIGURA 14

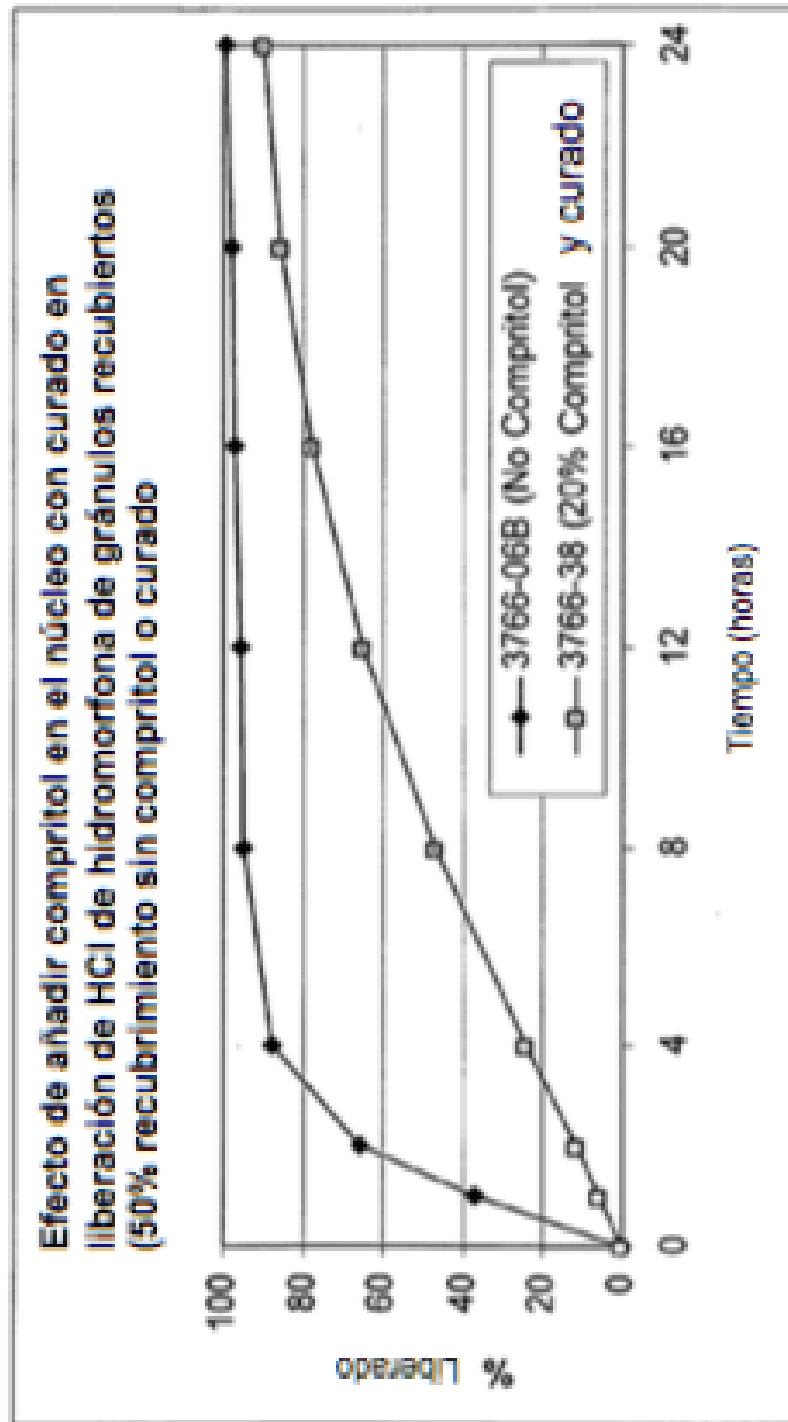


FIGURA 15

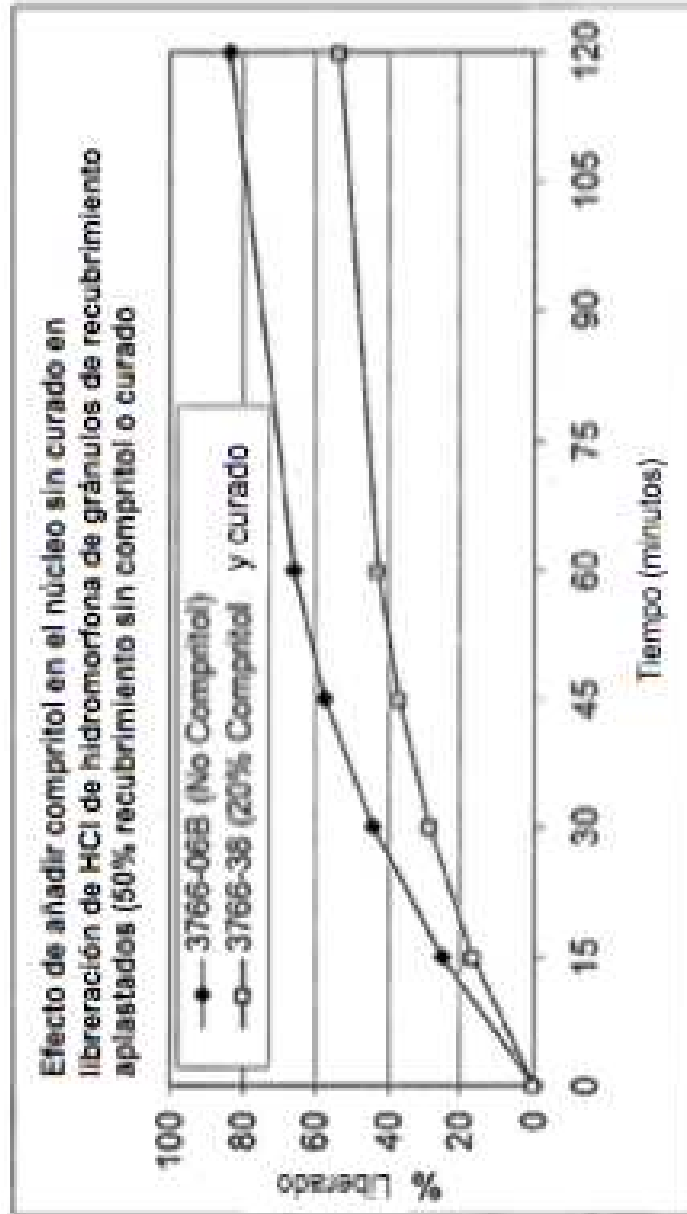
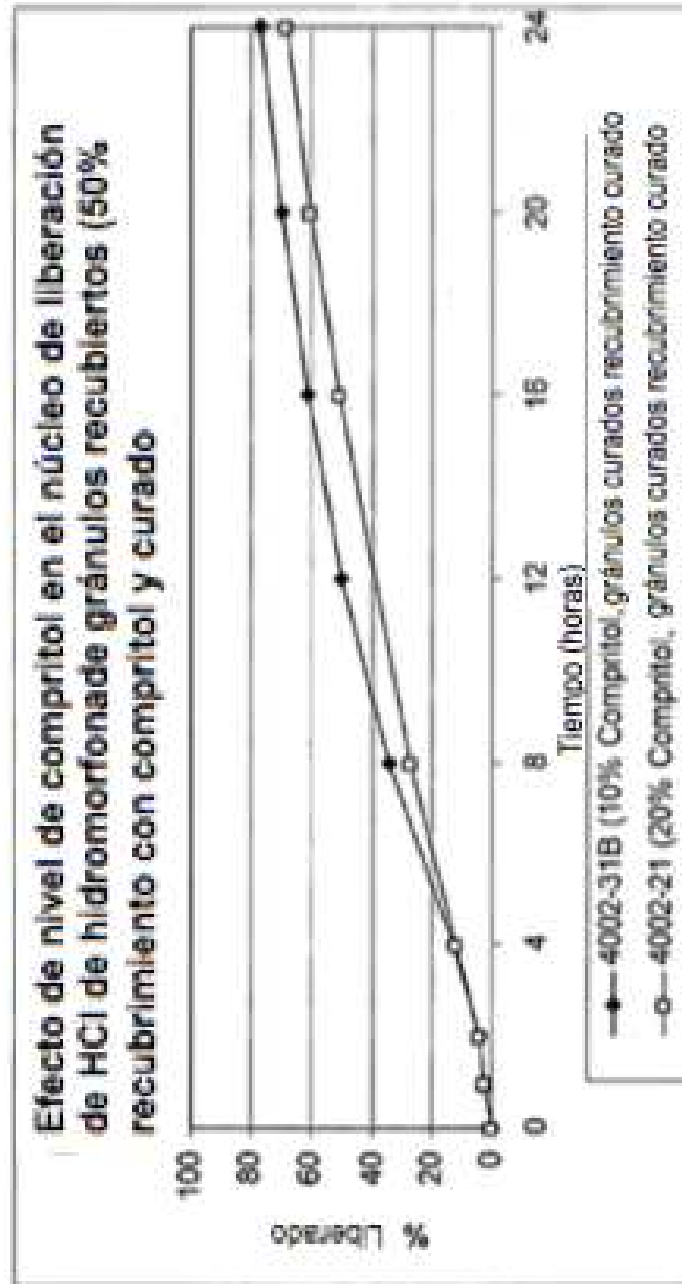


FIGURA 16



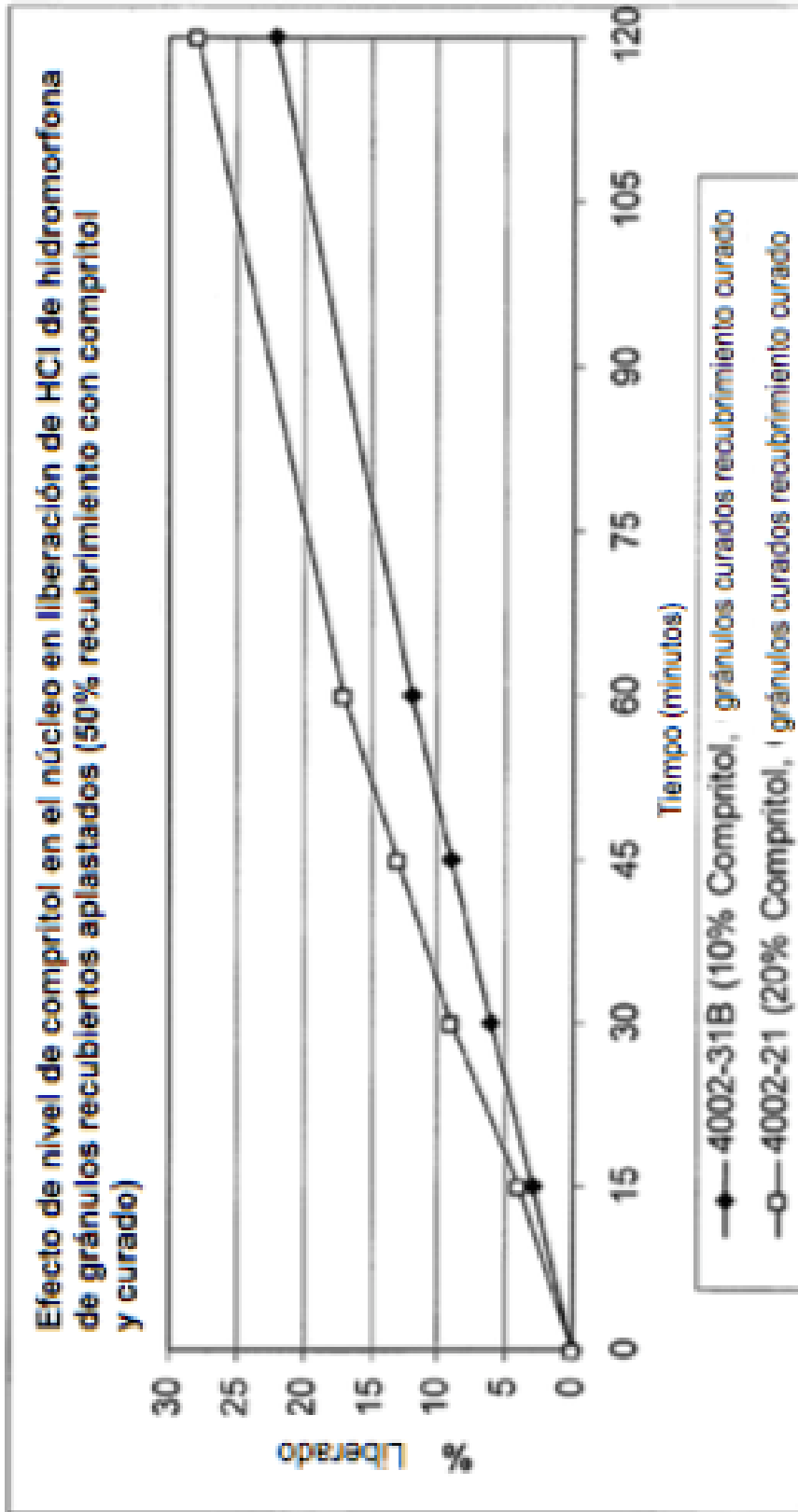


FIGURA 17

FIGURA 18

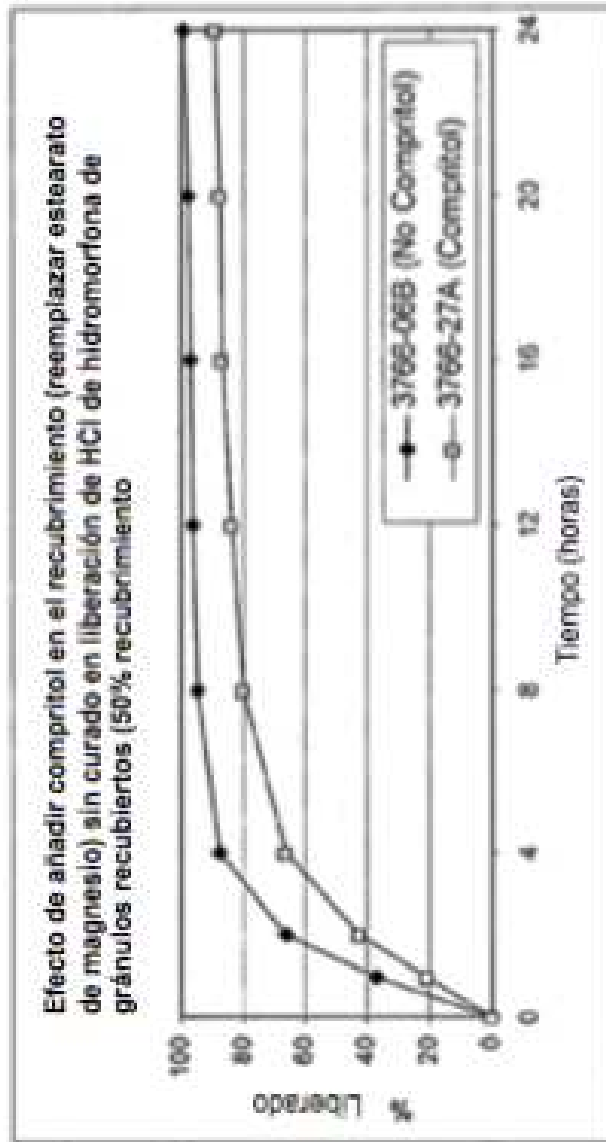


FIGURA 19

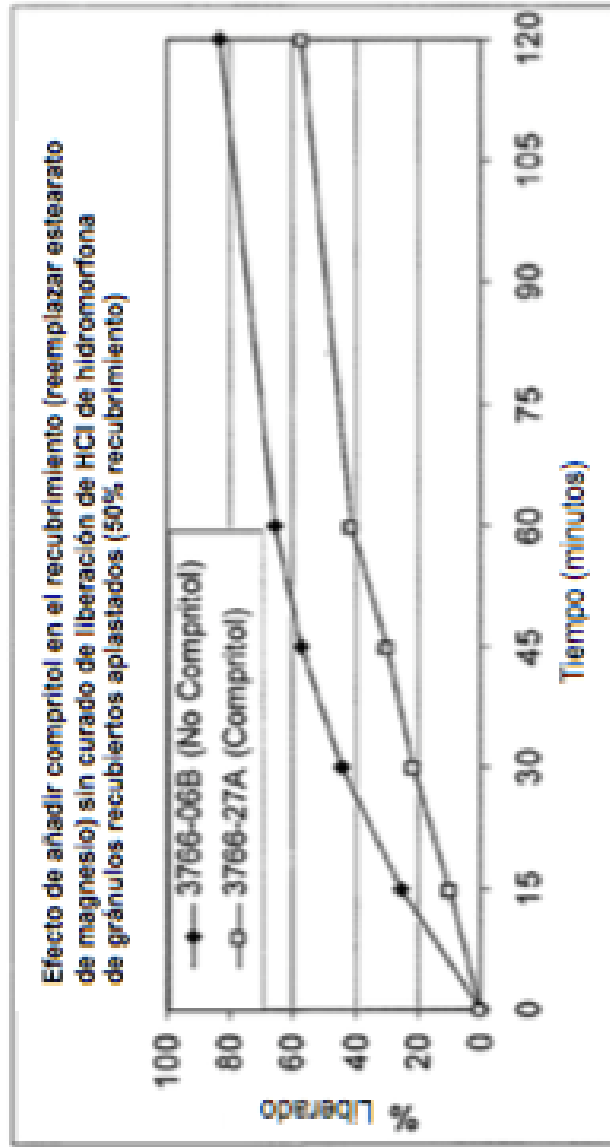


FIGURA 20

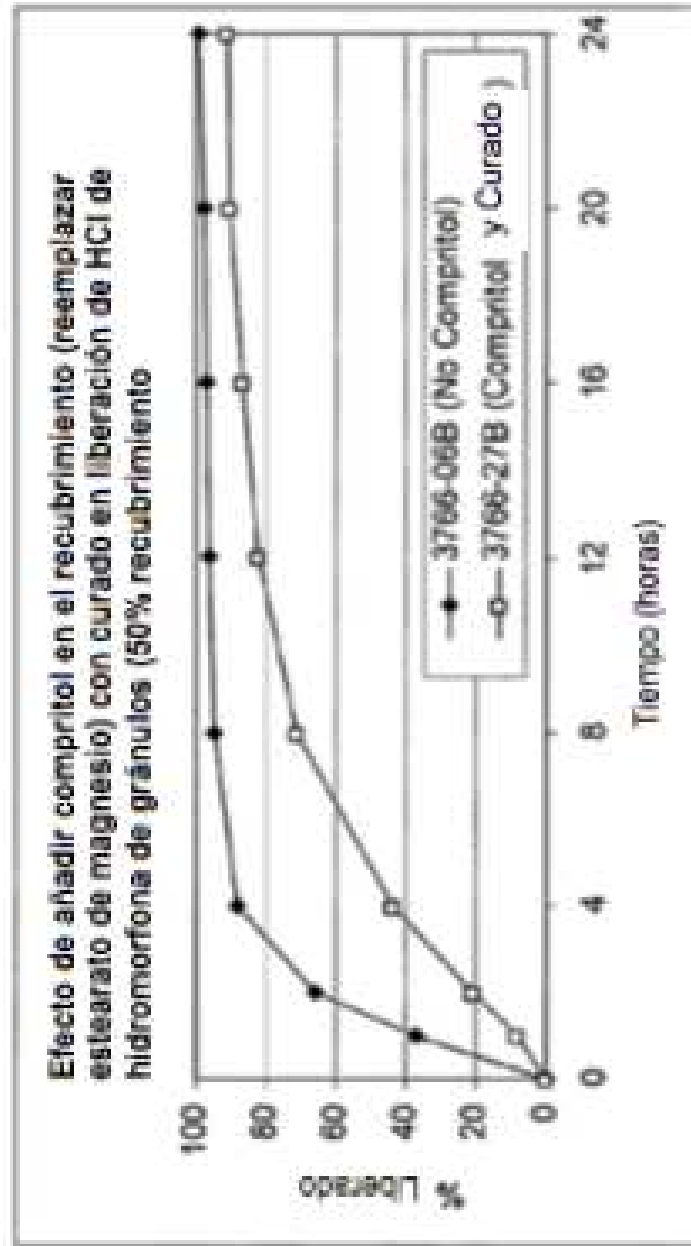


FIGURA 21

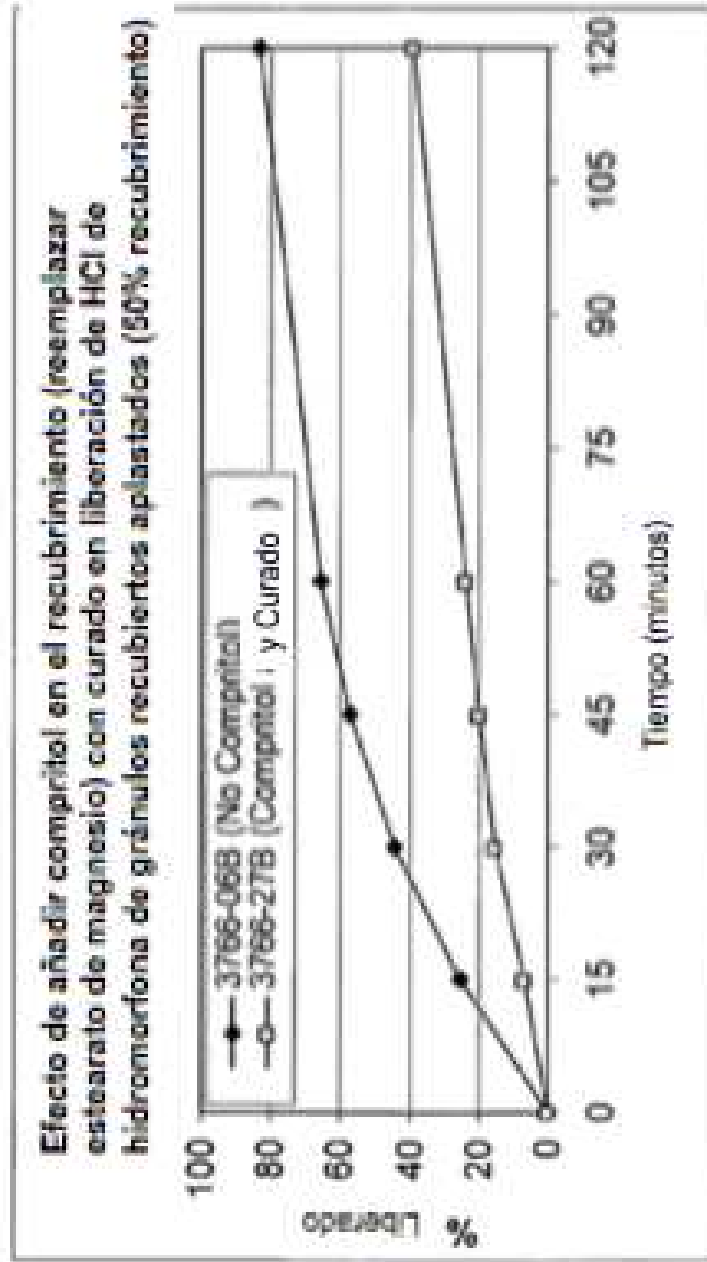
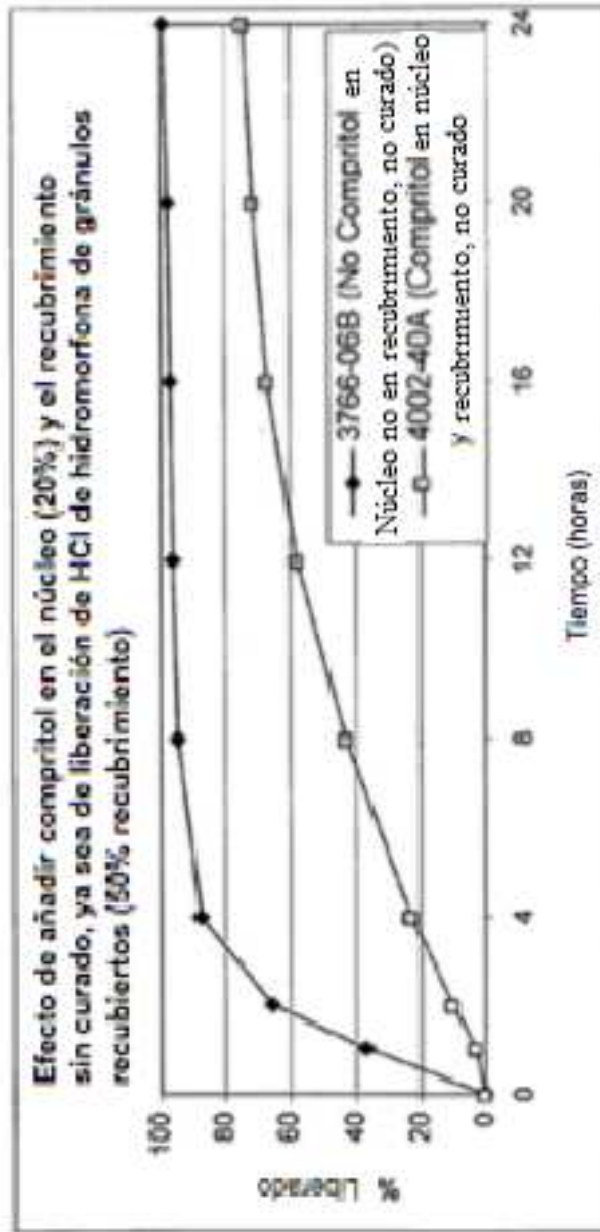


FIGURA 22



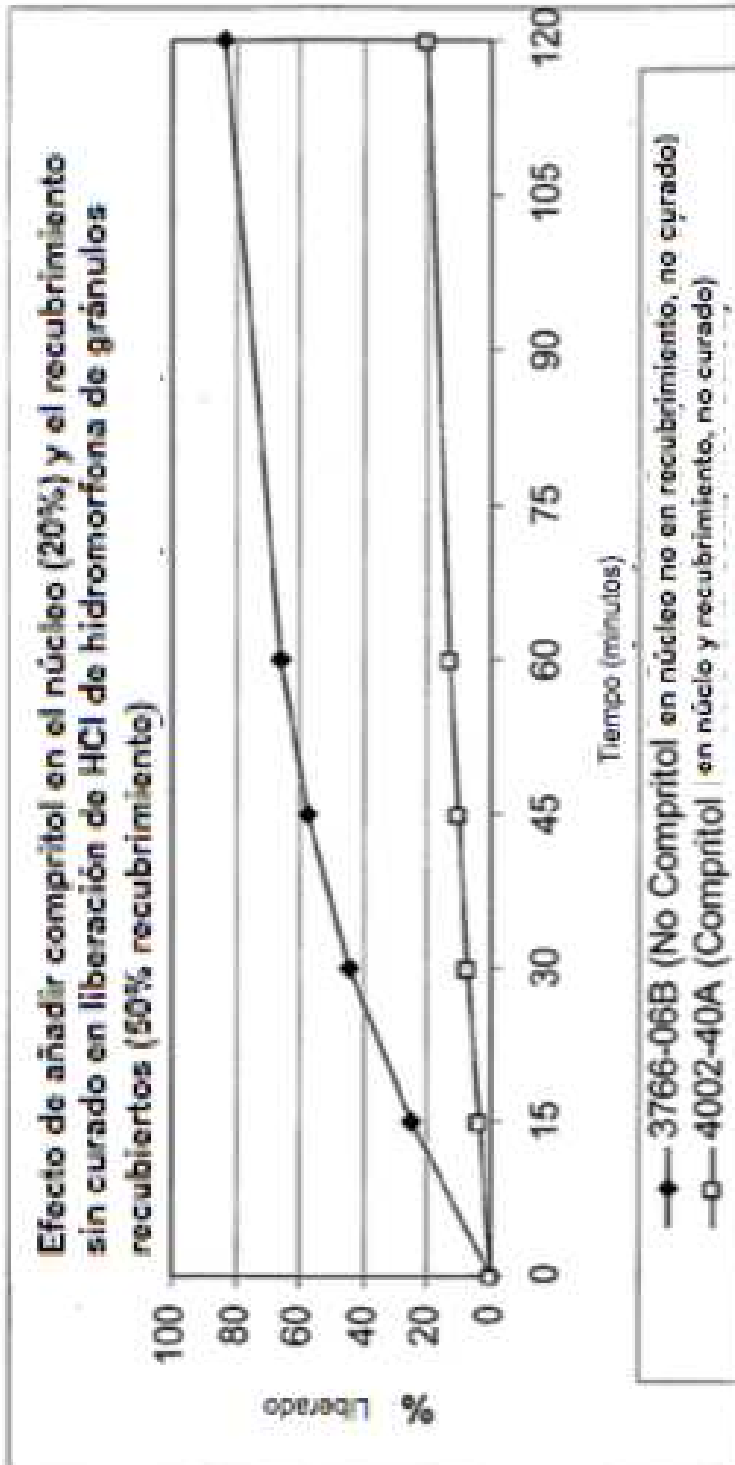
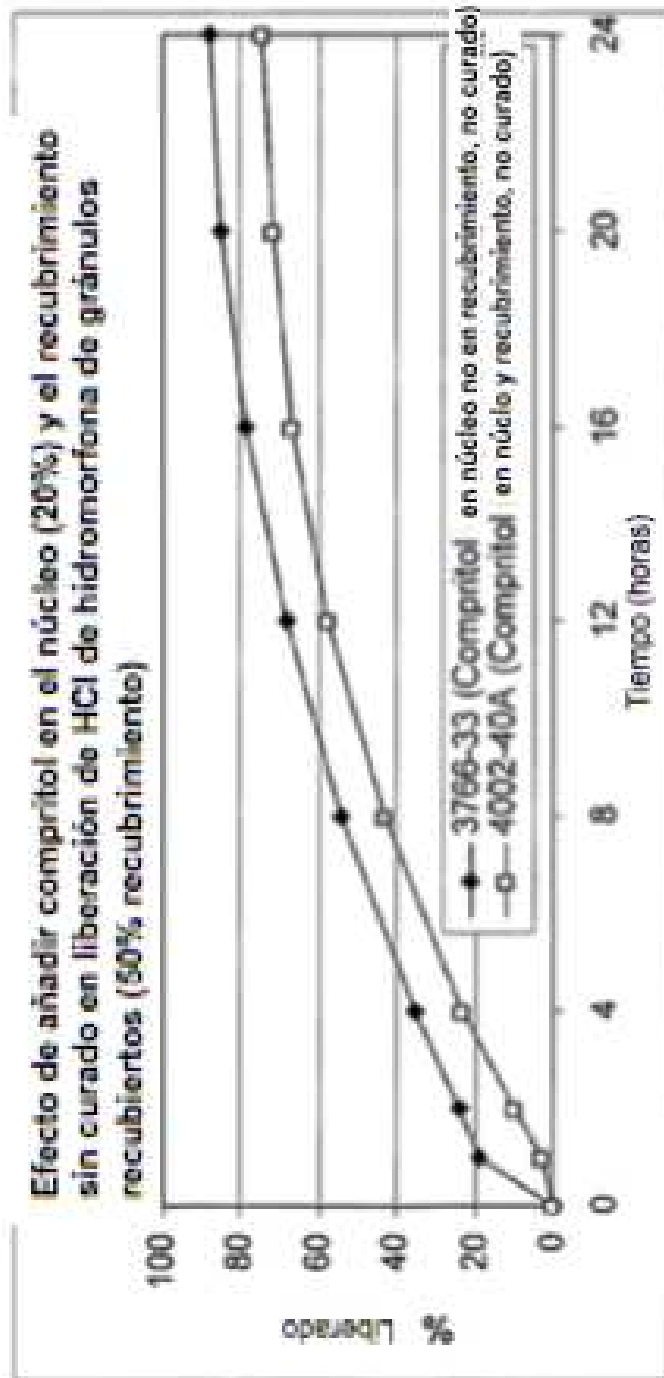


FIGURA 23

FIGURA 24



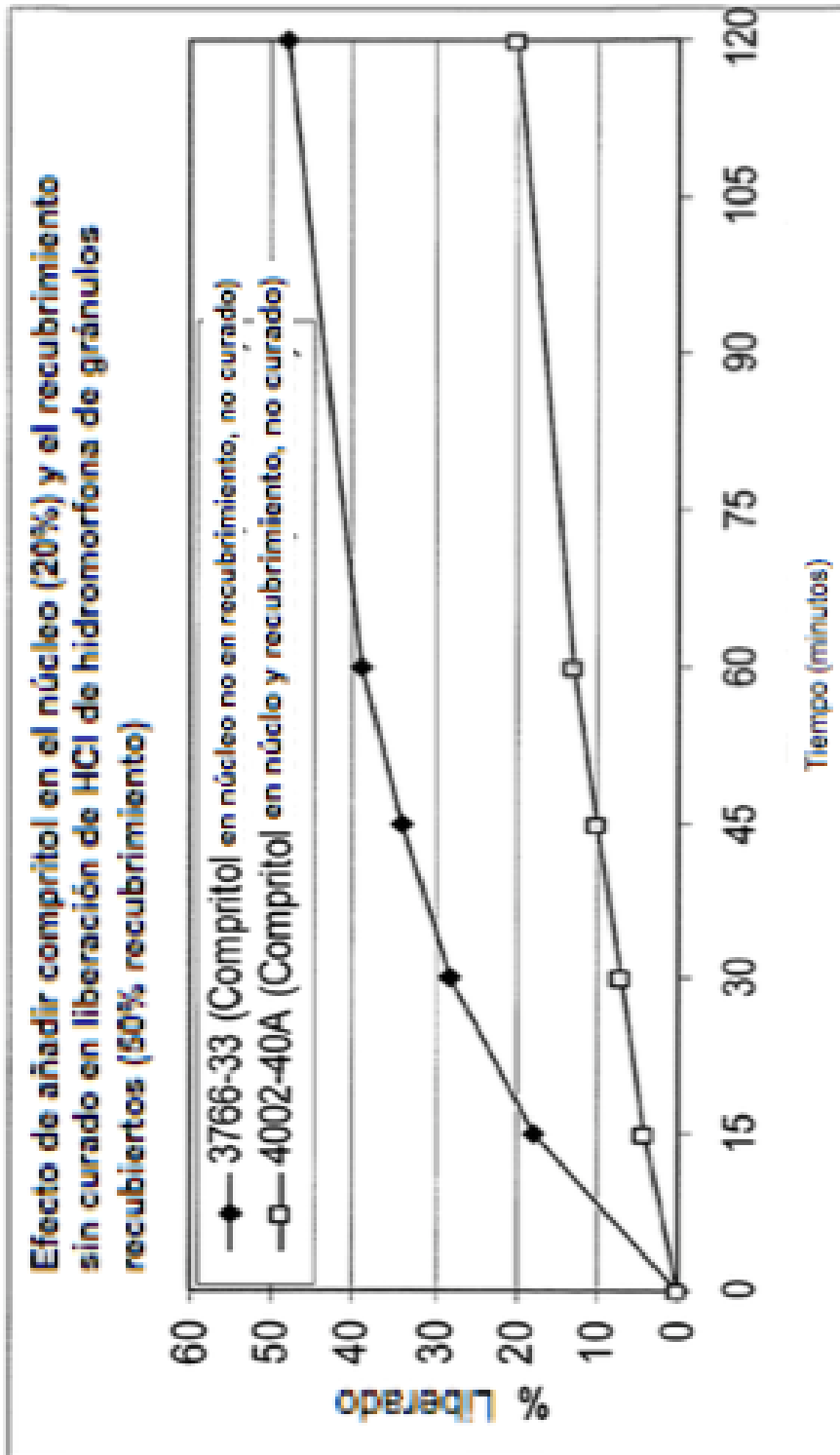


FIGURA 25

FIGURA 26

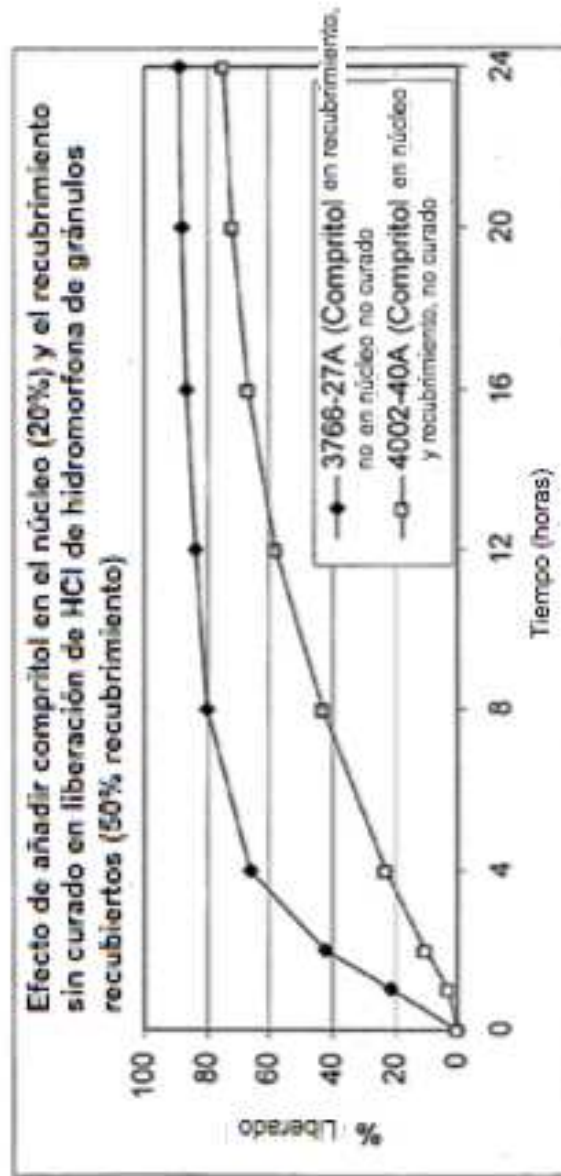


FIGURA 27

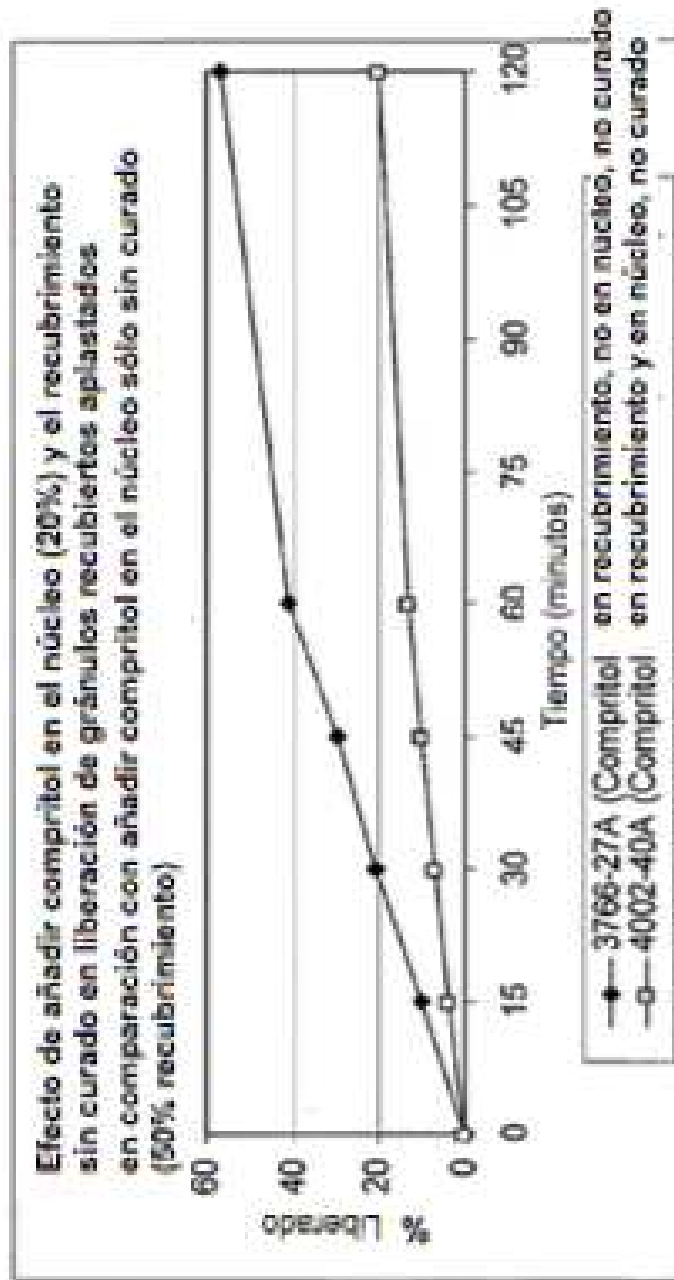


Figura 28

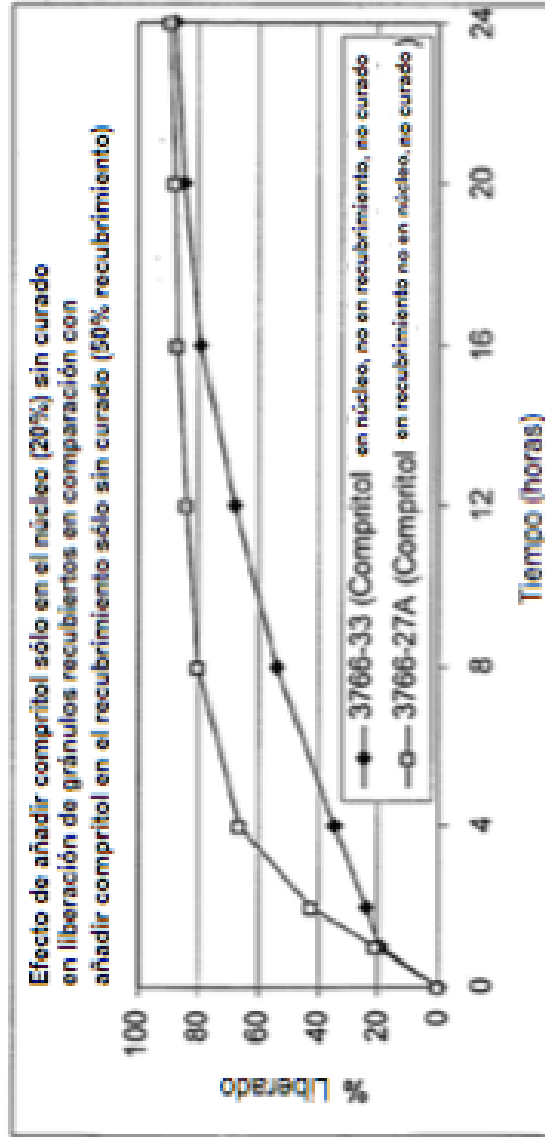


FIGURA 29

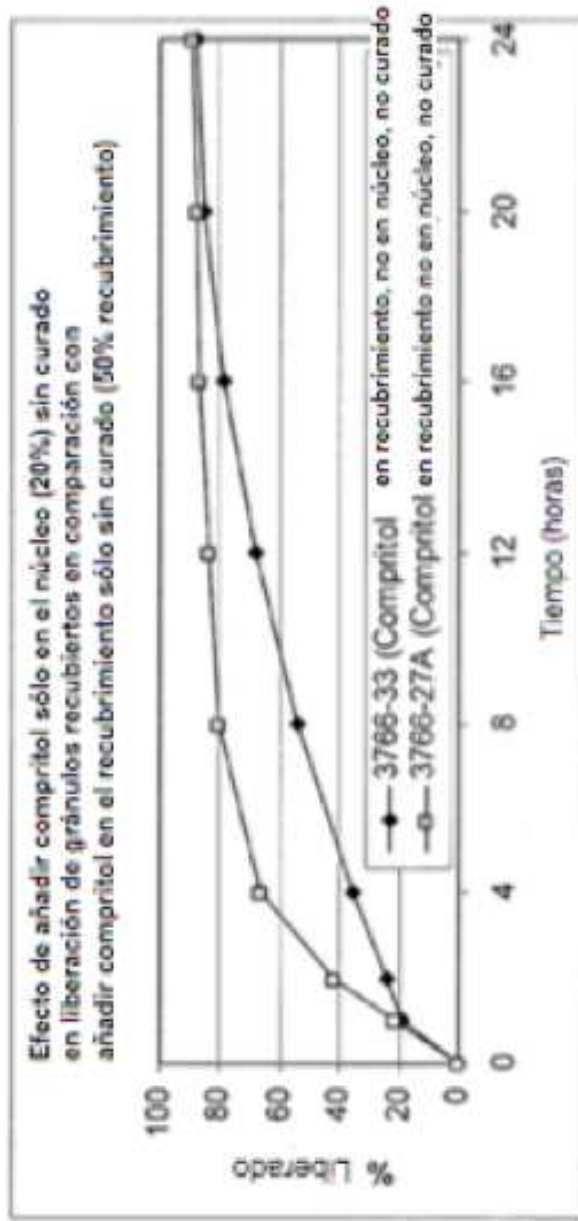


FIGURA 30

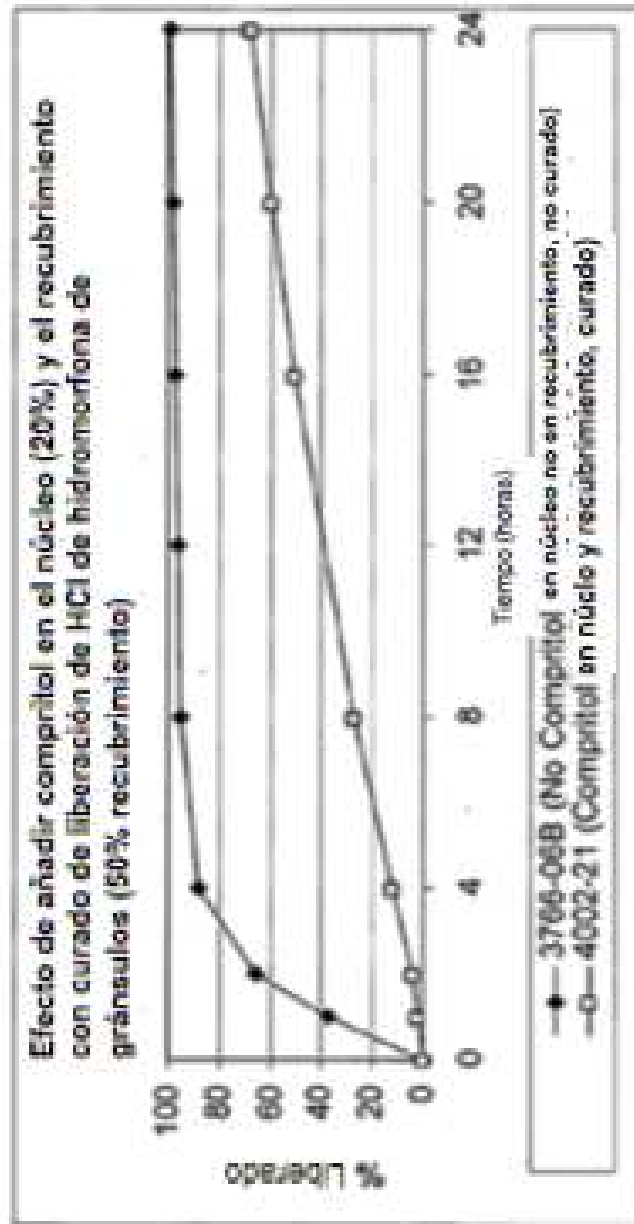


FIGURA 31

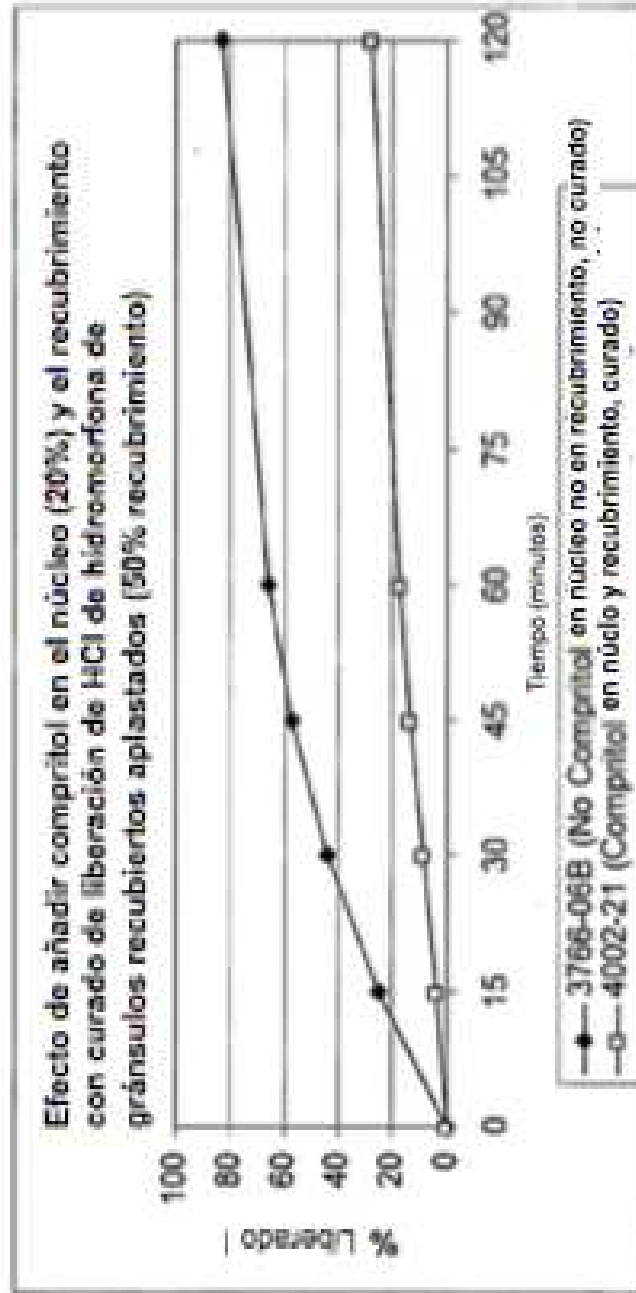


FIGURA 32

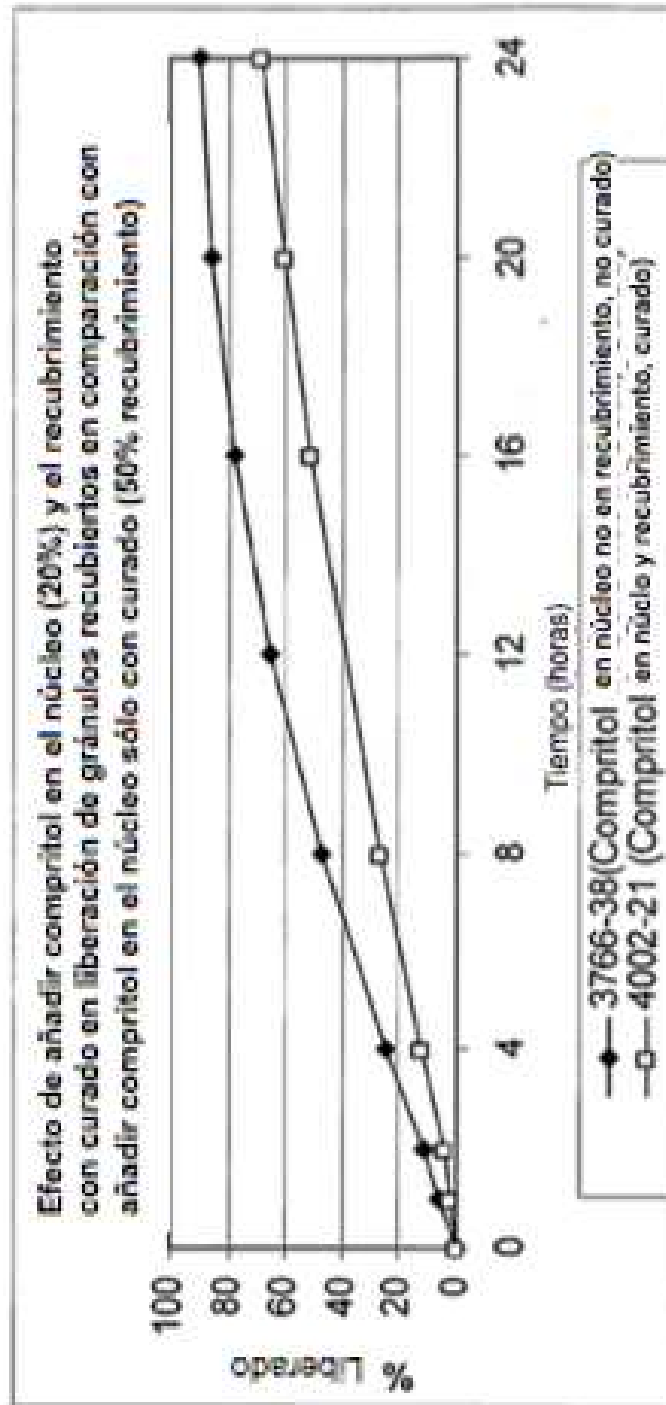


FIGURA 33

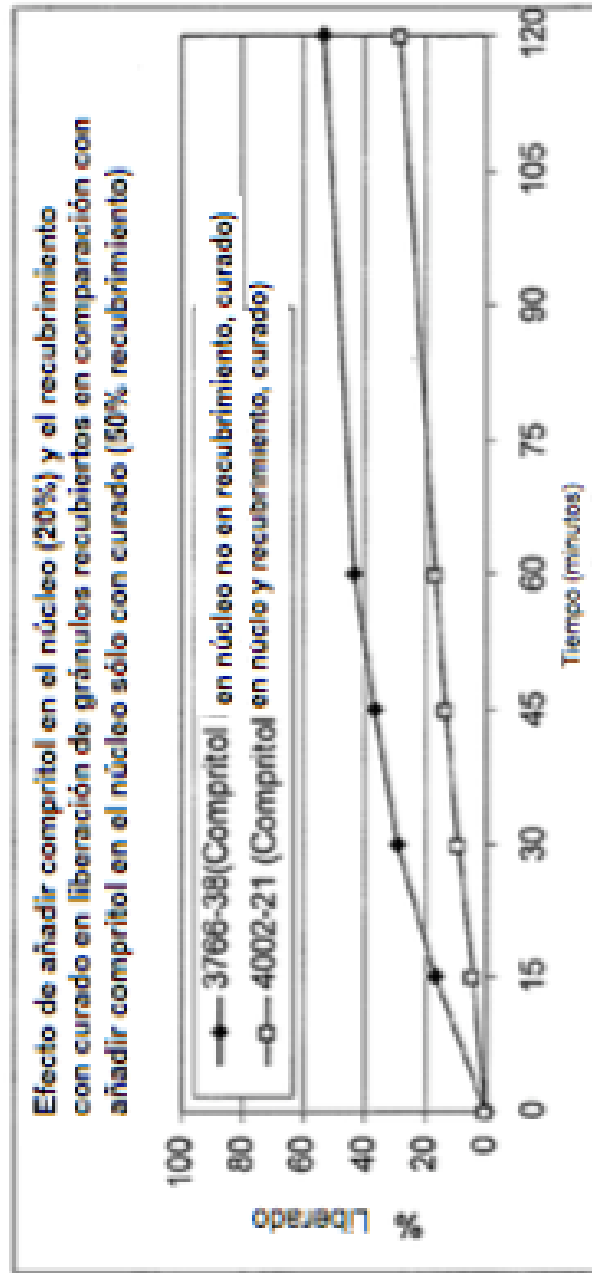


FIGURA 34

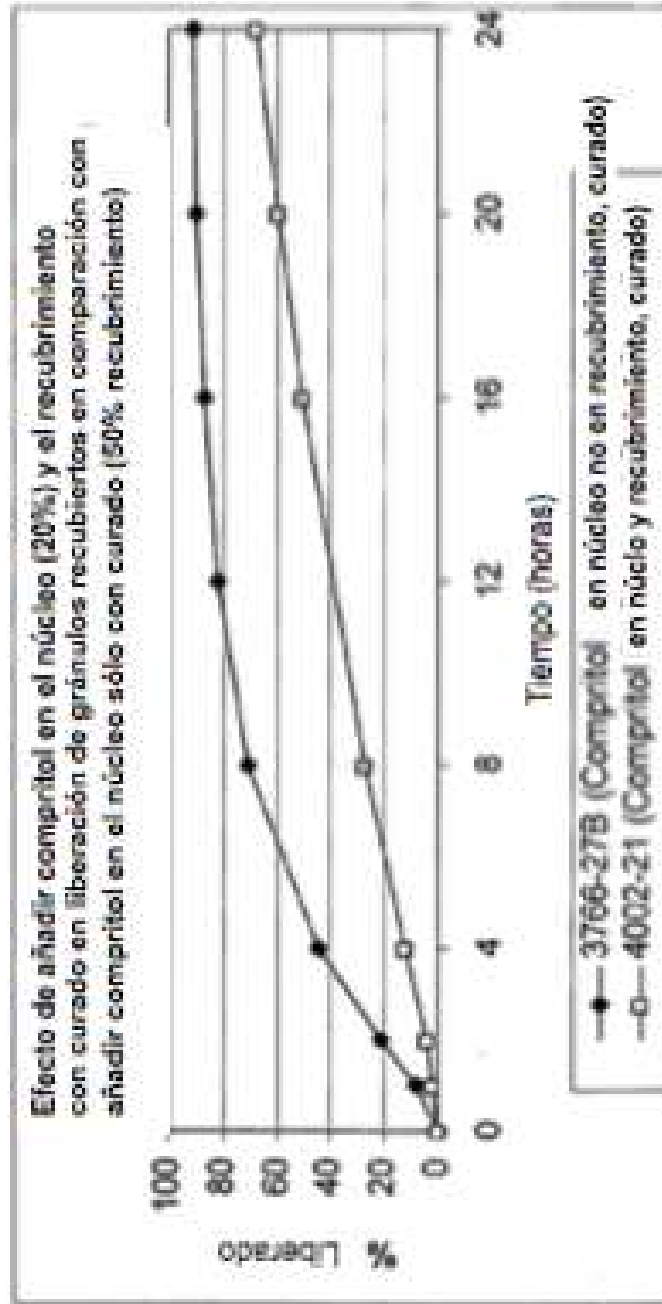


FIGURA 35

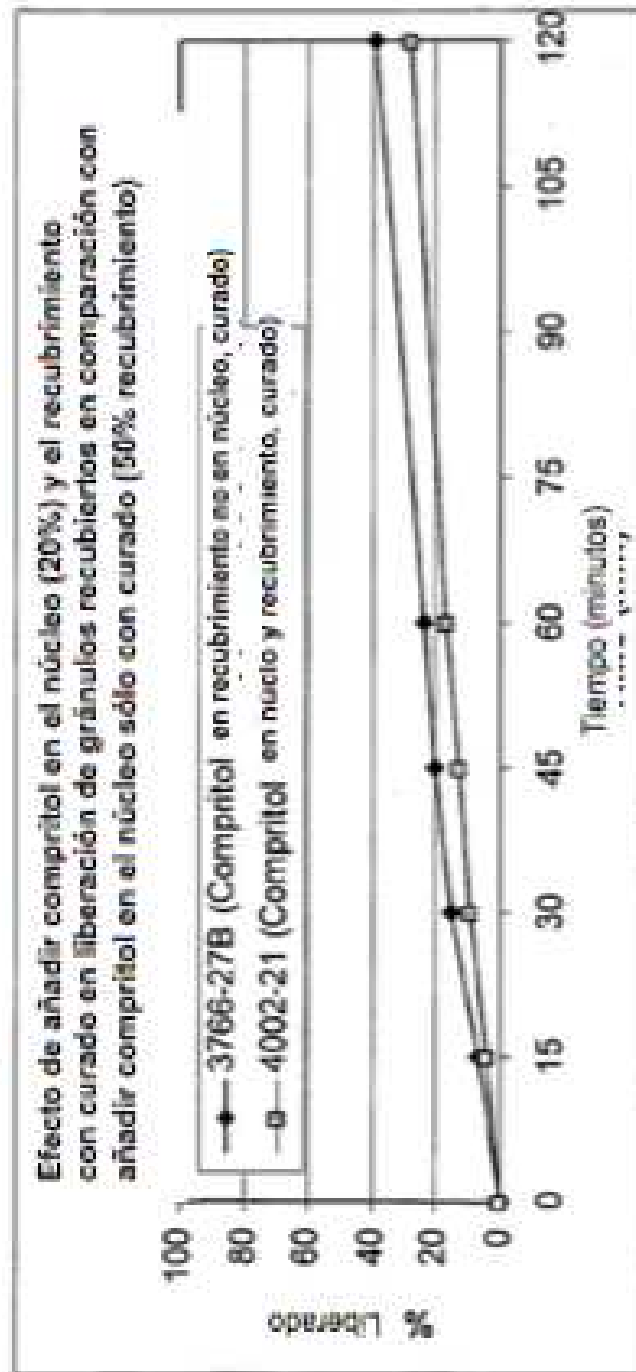


Figura 36

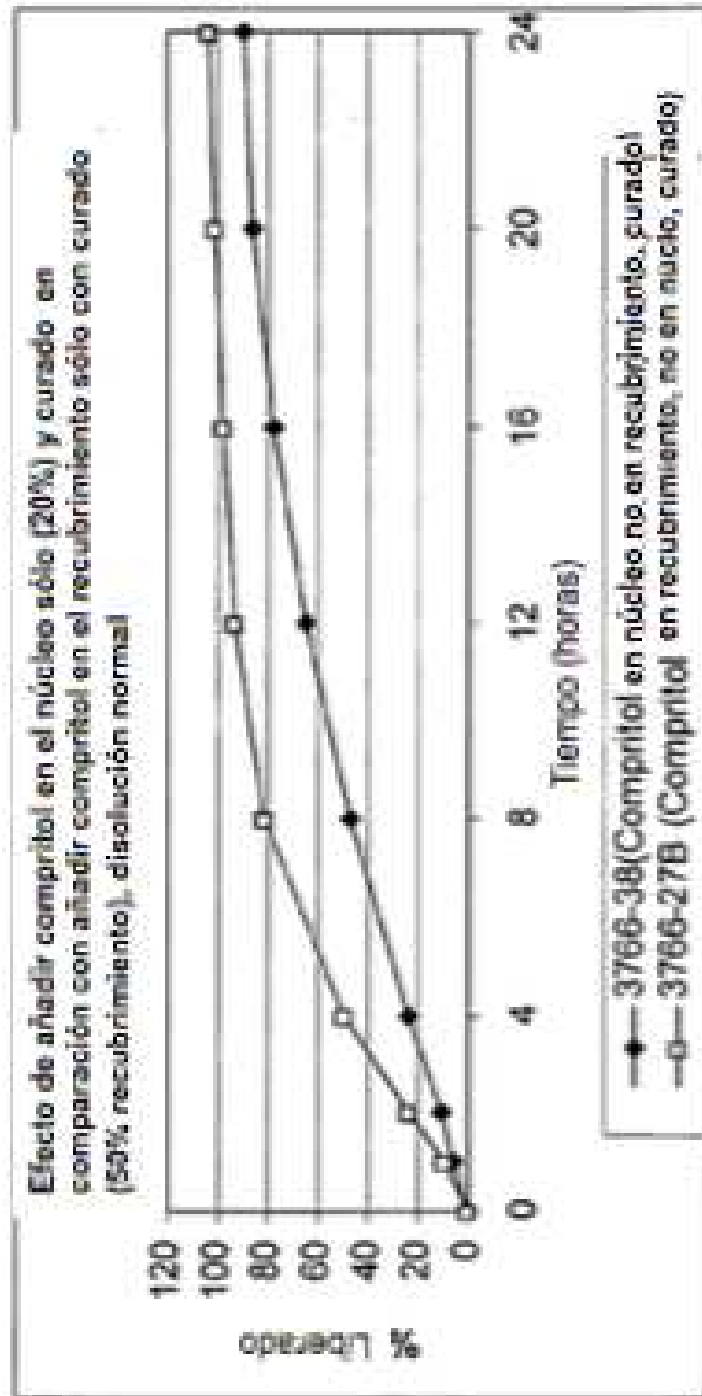


FIGURA 37

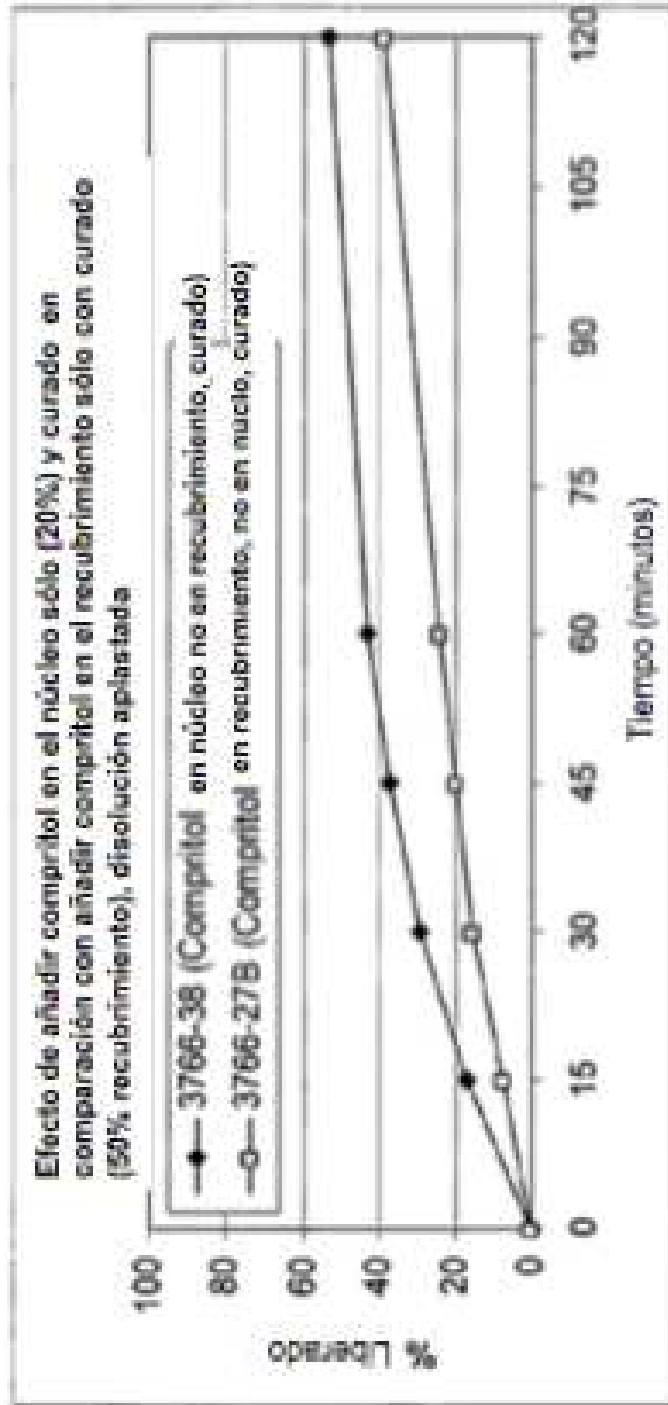


FIGURA 38

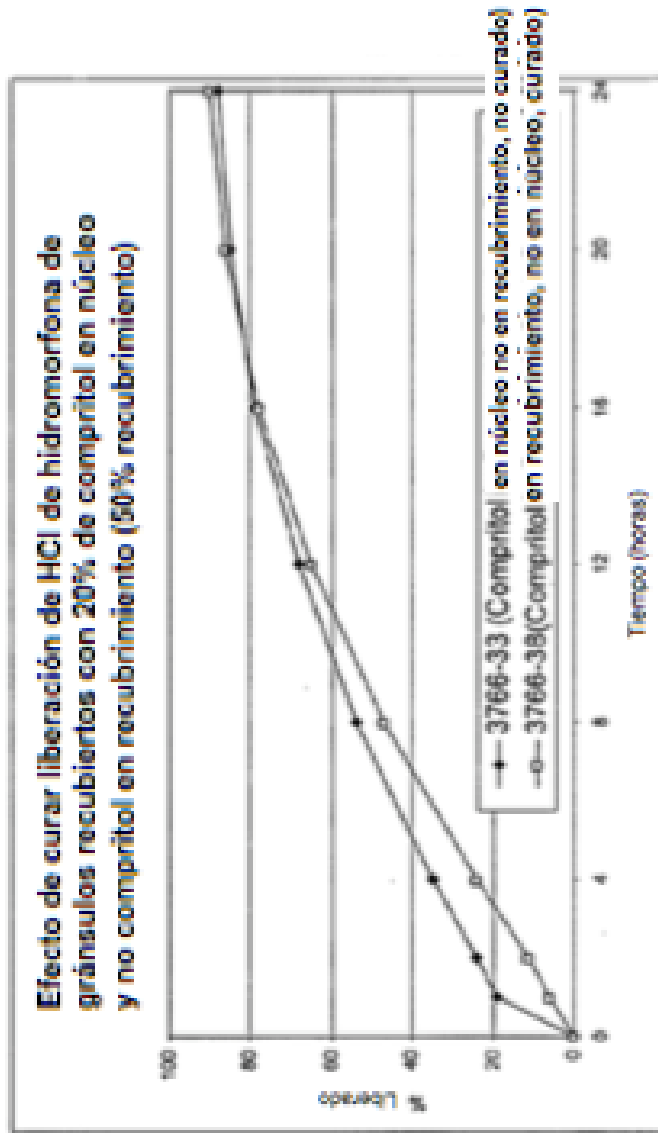


FIGURA 39

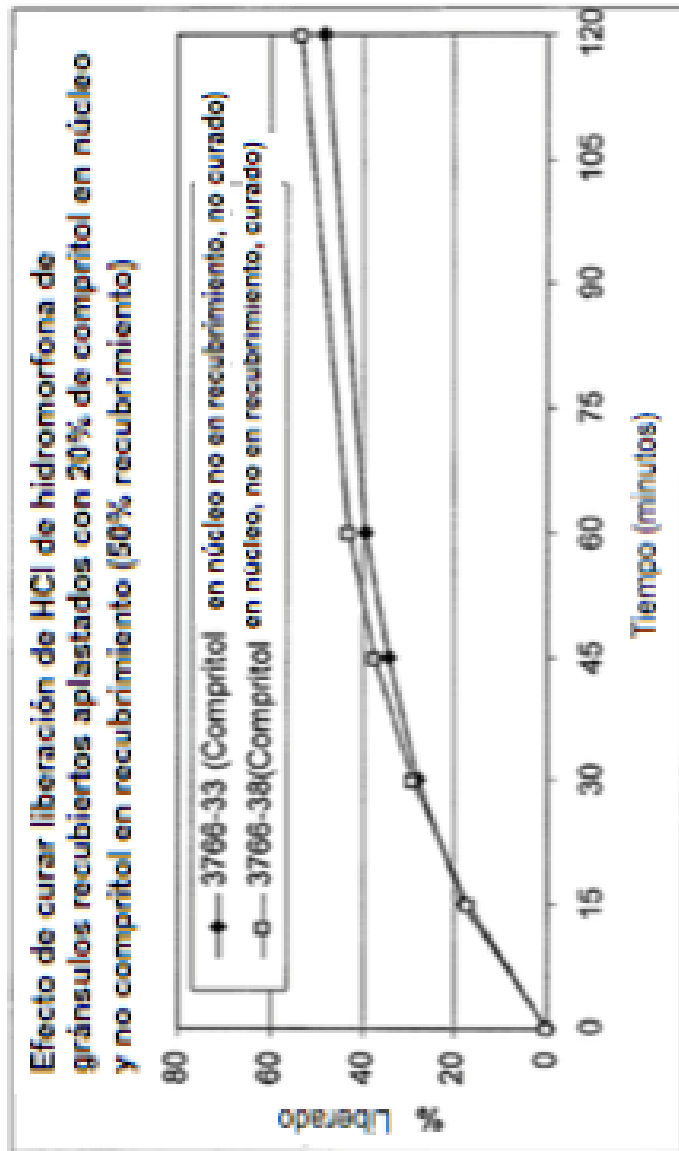


FIGURA 40

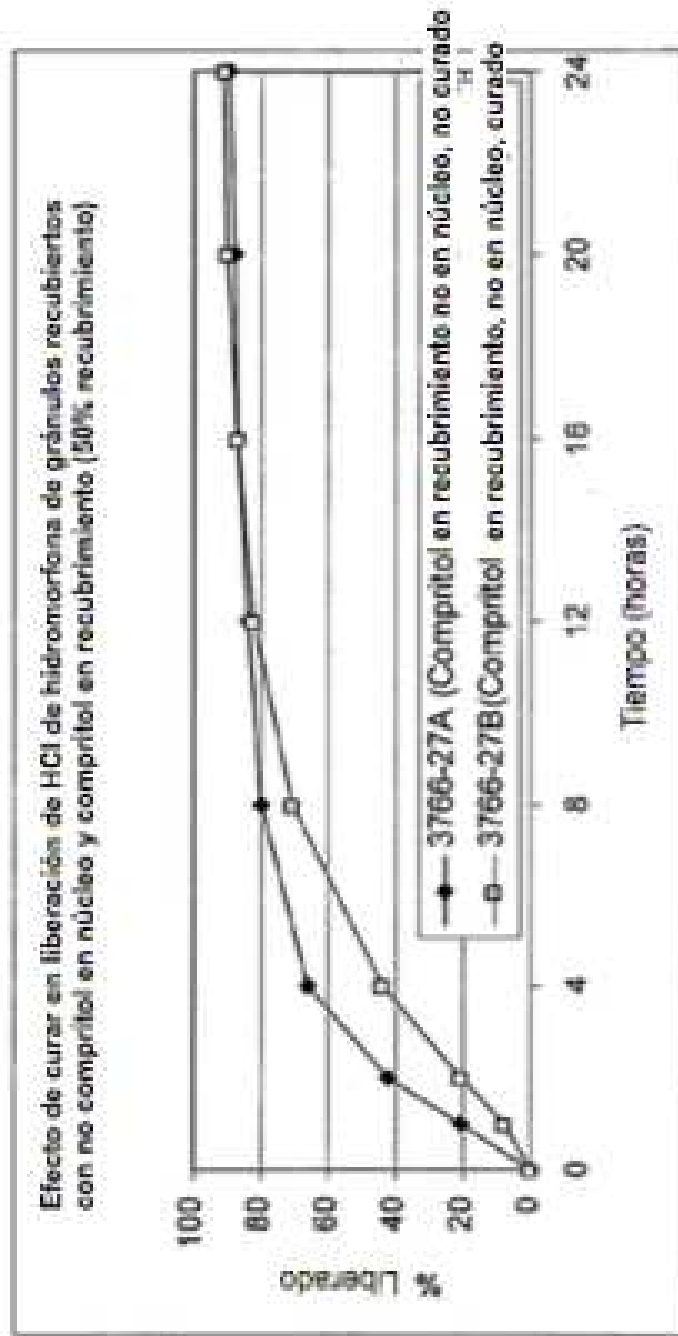


FIGURA 41

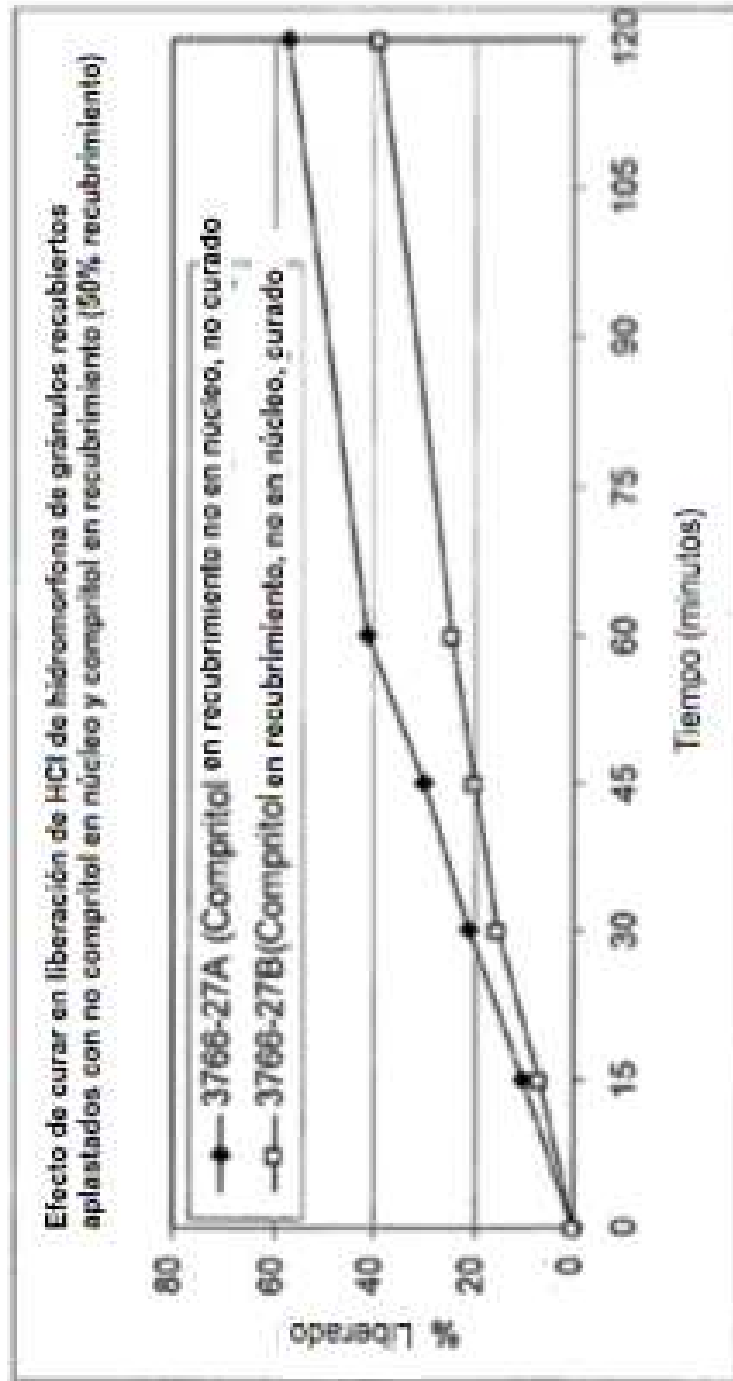


FIGURA 42

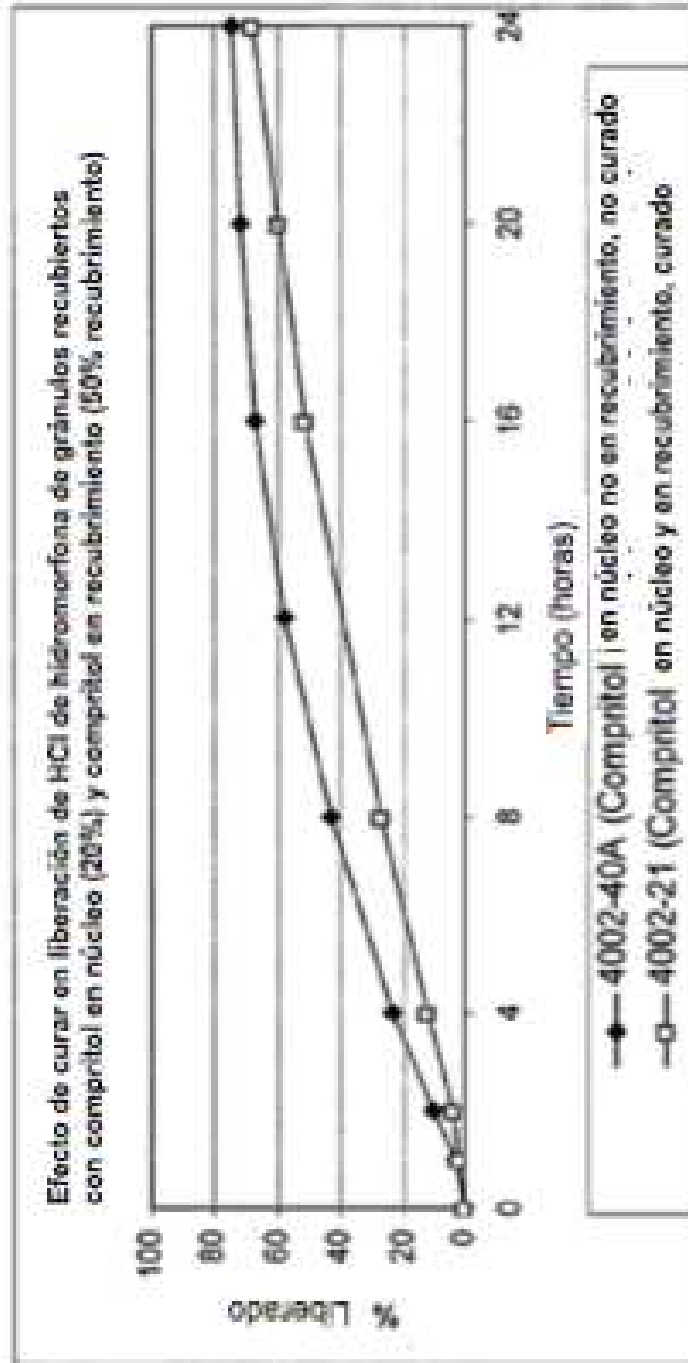


FIGURA 43

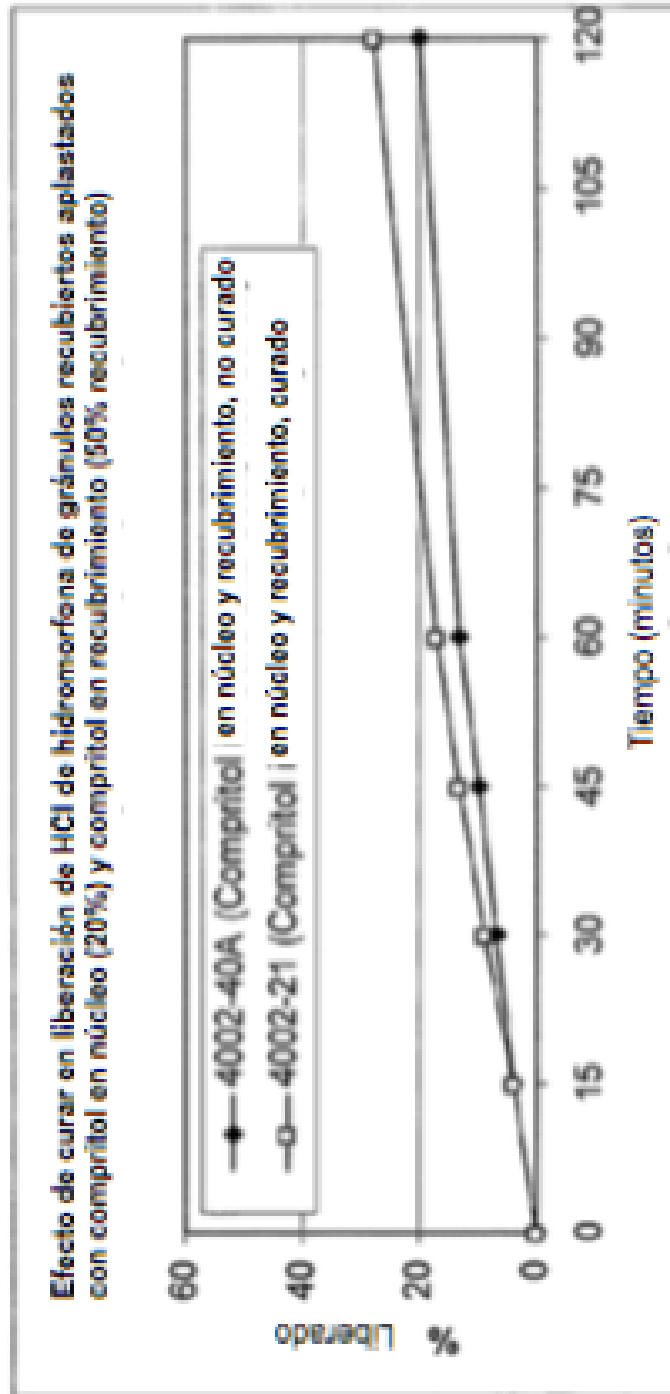


FIGURA 44

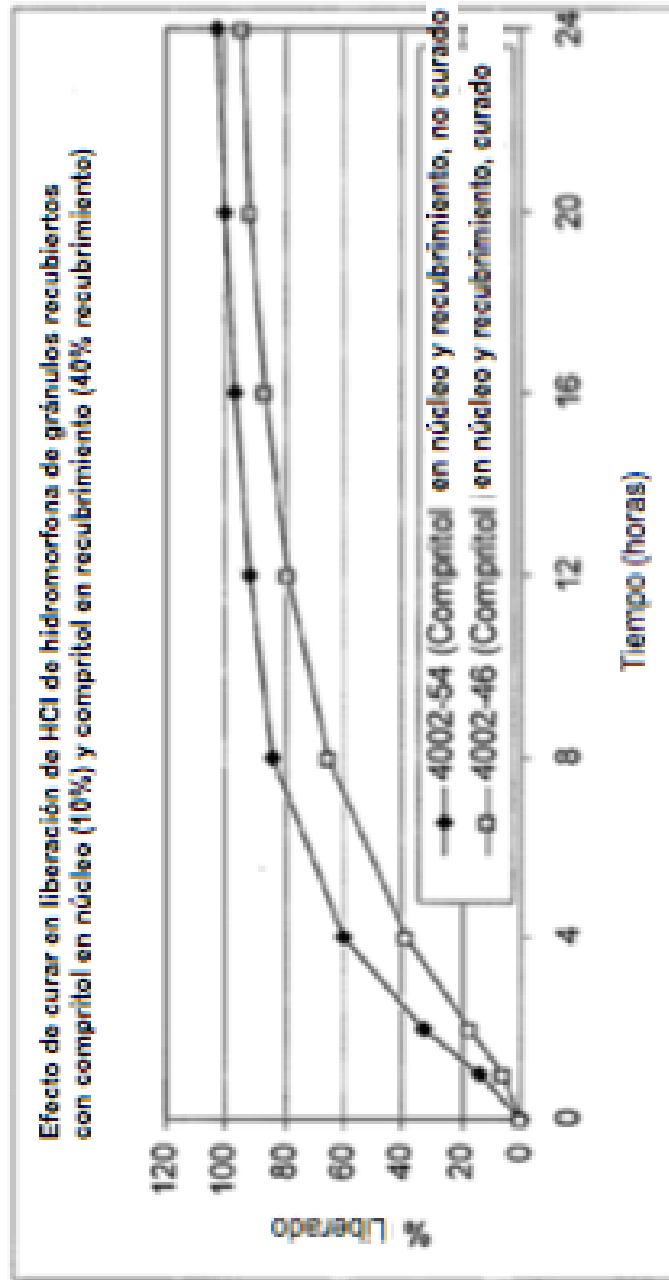
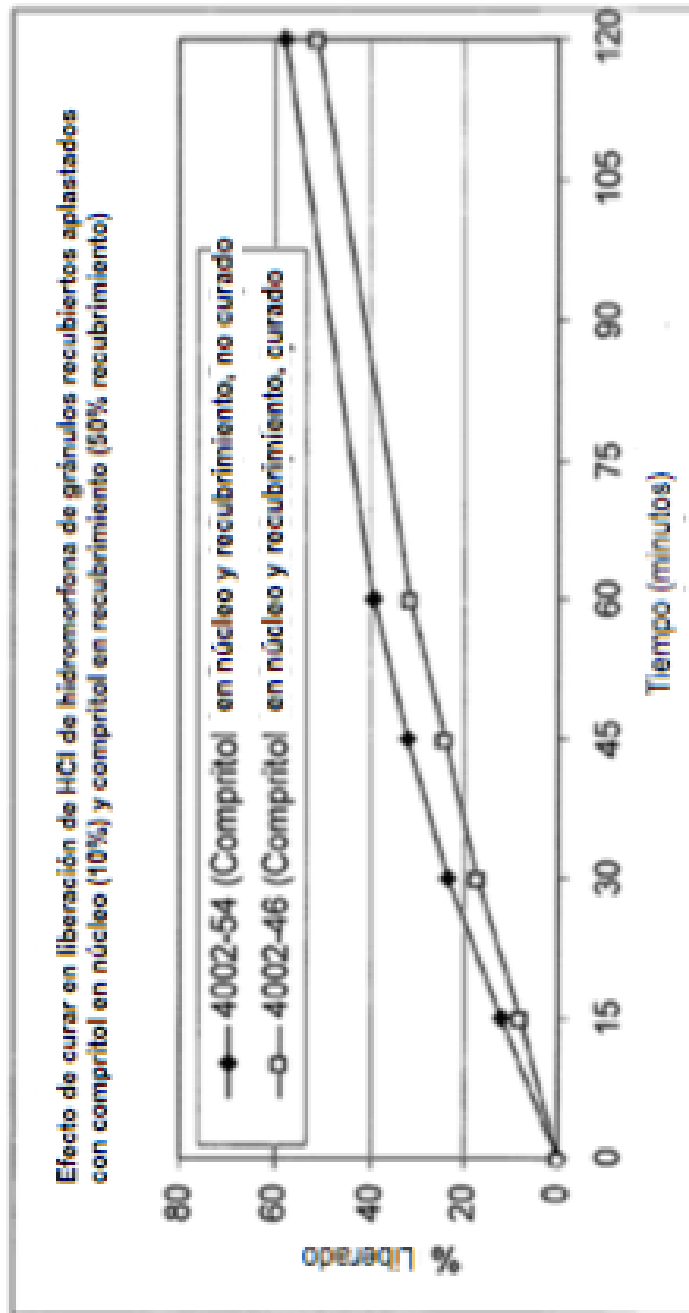


FIGURA 45



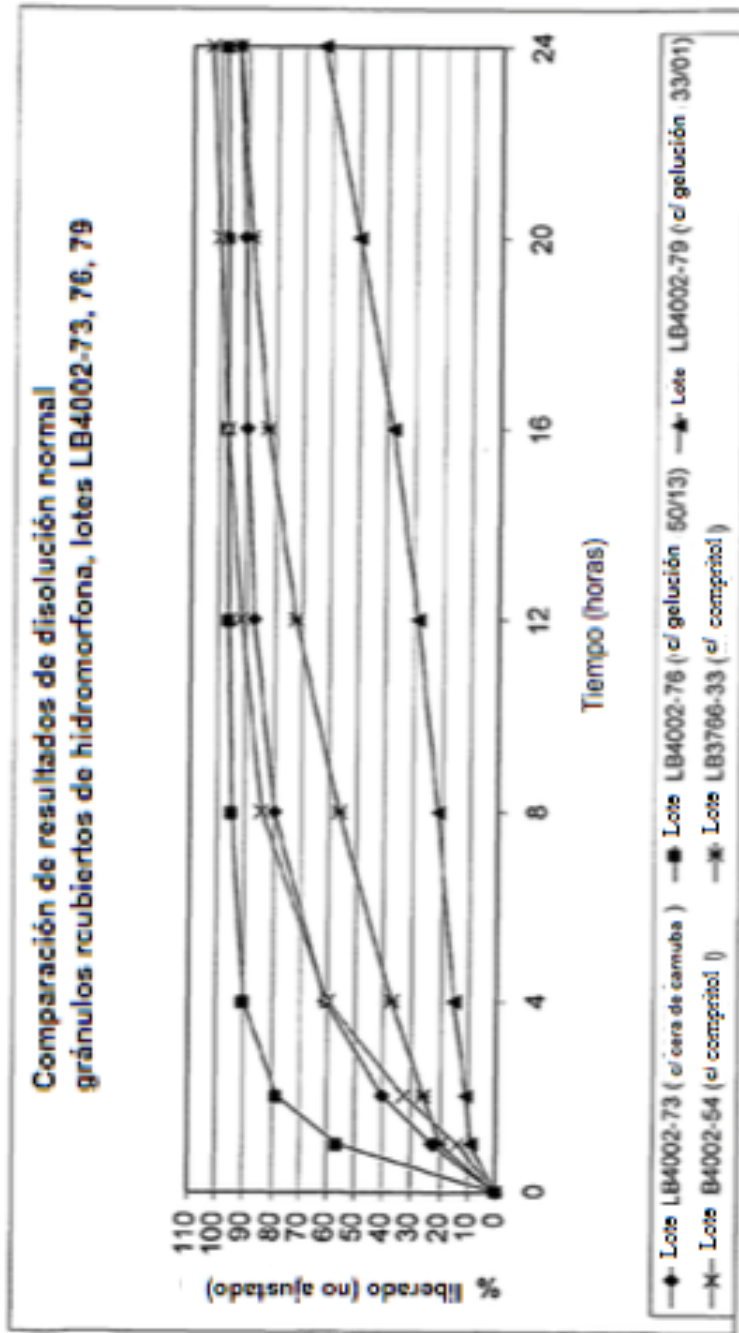


FIGURA 46

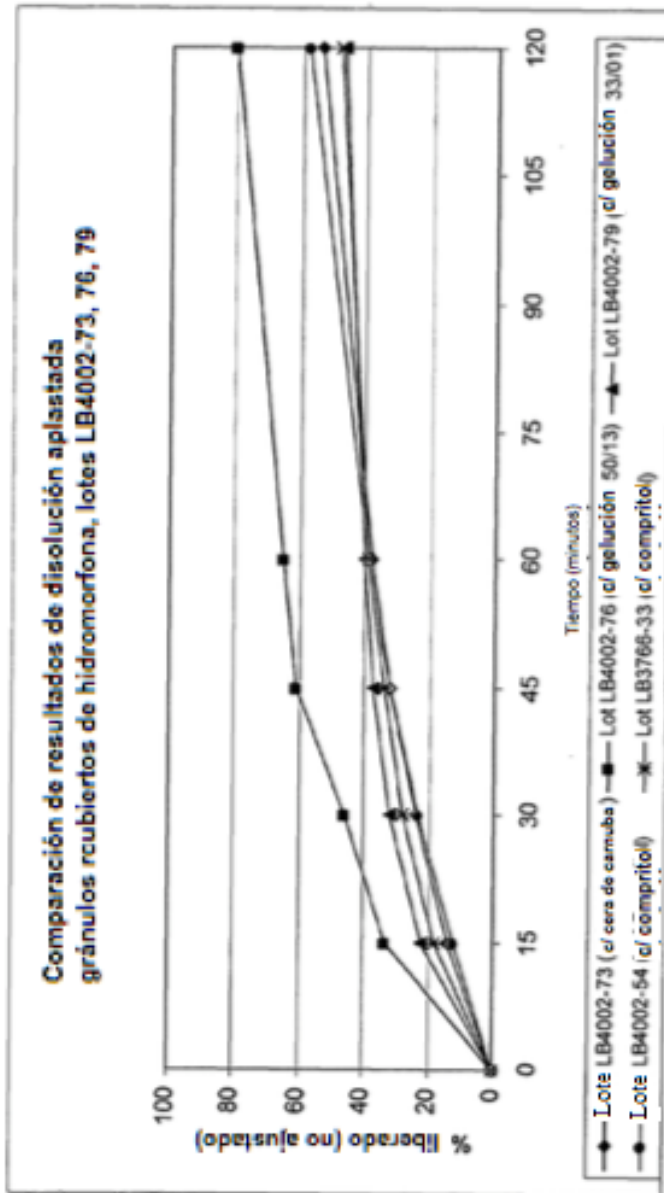


FIGURA 47