

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 613 253**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16	(2006.01)
A01N 31/00	(2006.01)
A61K 9/00	(2006.01)
A61K 47/26	(2006.01)
A61K 9/20	(2006.01)
A61P 25/30	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.02.2011 PCT/US2011/000278**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.09.2011 WO2011106076**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.02.2011 E 11747802 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.12.2016 EP 2538779**

54 Título: **Composiciones resistentes a la desviación y/o al abuso y métodos para su fabricación**

30 Prioridad:

24.02.2010 US 660268

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

23.05.2017

73 Titular/es:

**INVINCIBLE BIOTECHNOLOGY, LLC (100.0%)
4 East Dansby Drive
Galveston, TX 77551, US**

72 Inventor/es:

**LOSEV, MIKHAIL, VIKTOROVICH;
TROITSKY, ALEXANDR, VASILIEVICH;
LIBMAN, MICHAEL y
ZOLOTARSKY, VADIM**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 613 253 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones resistentes a la desviación y/o al abuso y métodos para su fabricación

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a la prevención de la desviación y del abuso de un ingrediente farmacéutico activo, y más en particular una composición que contiene el ingrediente farmacéutico activo resistente a la desviación y/o al abuso y a los métodos para la fabricación de la misma.

10

Antecedentes de la invención

Ciertos productos farmacéuticos tales como analgésicos y descongestionantes contienen "ingredientes farmacéuticos activos" (IFA) que pueden ofrecer una base para un uso ilícito incluyendo, pero no limitado a, abuso y desviación, como ingredientes que proporcionan un profundo efecto alucinógeno, o precursores utilizados en la producción de drogas (por ejemplo, narcóticos). Además, se puede producir un uso ilícito con respecto a los ingredientes que se pueden vender para obtener ganancias en el mercado ilícito. Entre estos ingredientes farmacéuticos activos, por ejemplo, se encuentran alcaloides tales como la efedrina, la pseudoefedrina, la fenil propanol amina, los opiáceos tales como la oxicodona, la morfina, la hidrocodona, o la oximorfona.

20

Estos ingredientes farmacéuticos activos requieren altos niveles de purificación y normalmente se producen a partir de extractos de plantas mediante tecnologías de separación sofisticadas y costosas (por ejemplo, extracción) y conversiones químicas que únicamente están disponibles para un número selecto de compañías químicas y farmacéuticas. Su producción está muy controlada por las agencias gubernamentales en todo el mundo. Sin embargo, los esfuerzos clandestinos para producir estos ingredientes farmacéuticos activos para fines ilícitos (por ejemplo, un uso no médico) son un problema importante y siguen siendo el foco de las agencias de lucha contra las drogas.

25

La producción casera de estos IFA de alta calidad directamente a partir de extractos de plantas es extremadamente difícil debido al sofisticado y costoso equipo requerido. Sin embargo, su separación de los productos farmacéuticos disponibles en el mercado es relativamente simple. Por consiguiente, son necesarios esfuerzos para hacer que la separación de IFA a partir de productos farmacéuticos comerciales sea más difícil.

30

Una serie de IFA se clasifican como drogas de "desviación" y drogas de "abuso recreativos". Las drogas de desviación se obtienen en un proceso ilegal en el que grandes cantidades de productos farmacéuticos que contienen IFA se procesan para separar el IFA para preparar drogas muy potentes (por ejemplo, narcóticos) para su comercio ilegal. El proceso de separación normalmente implica la disolución de una gran cantidad de productos farmacéuticos tales como en forma de comprimidos en un pequeño volumen de un disolvente polar, incrementando el pH de la solución para precipitar el IFA, y la separación del IFA con un disolvente no polar para su procesamiento adicional. El incremento del pH normalmente provoca que la forma salina del fármaco se convierta a la forma de base libre, que se puede extraer con un disolvente no polar tal como benceno, tolueno o metil isobutil cetona para separar el IFA de excipientes y a continuación, la utilización del IFA puro para su síntesis adicional.

35

40

Una droga de abuso recreativo es un uso personalizado de un producto farmacéutico que contiene un IFA por un adicto a la sustancia para su uso no médico. Hay varias formas de abuso recreativo, que incluyen (a) la extracción del IFA de comprimidos usando una disolución, el ajuste del pH, y la separación para su uso personal por inyección intravenosa, (b) el uso múltiple de varias formas de dosificación para incrementar la potencia de una sola aplicación (sobredosis), y (c) trituración de los comprimidos y la inhalación del polvo resultante (es decir, esnifar) para eludir el sistema digestivo e incrementar significativamente la biodisponibilidad del IFA. La fabricación de productos farmacéuticos que contienen el IFA resistentes a la desviación y/o al abuso es de importancia fundamental para la lucha contra la epidemia del abuso de drogas.

45

50

Es deseable formular productos farmacéuticos que contienen IFA de una manera en la que el IFA se vuelva resistente a la desviación (es decir, difícil de separar del producto por medios convencionales) y/o resistente al abuso (es decir, difícil de administrar para un efecto no terapéutico o no médico). Ha habido varios intentos de formular drogas resistentes a la desviación y/o al abuso. En general, estos intentos se dirigen principalmente hacia el desarrollo de fármacos con un perfil de disolución prolongado o incluyen agentes tales como agonistas, irritantes y compuestos formadores de gel, que hacen que sea difícil separar el IFA. Por ejemplo, el Ejemplo 3 del documento GB1 378 348 (West Laboratories, Inc.) (27 Dic. 1974) describe una composición antiabuso que comprende un complejo formado por un ácido alcanóide tánico como agente precipitante. Sin embargo, ninguno de estos intentos ofrece una solución real contra la desviación y abuso recreativo y otros usos ilícitos.

55

60

Por consiguiente, existe una necesidad de composiciones resistentes a la desviación y/o al abuso, incluyendo composiciones farmacéuticas, formuladas de tal manera que dificulte o impida el uso ilícito de un ingrediente farmacéutico activo (IFA) de manera más eficaz. Existe una necesidad adicional de proporcionar composiciones que contengan IFA que dificulten el uso ilícito, incluyendo la separación del IFA a través de métodos de separación

65

convencionales, haciendo difícil, si no imposible para los traficantes de drogas ilícitas aislar, purificar y proporcionar IFA para fines de abuso de drogas o de comercio de drogas ilícitas.

Sumario de la invención

5 La presente invención se refiere en general a un sistema en el que se puede administrar un ingrediente farmacéutico activo (IFA) a un paciente para su uso médico prescrito, pero es resistente a la desviación y/o al abuso para al menos disuadir de un uso ilícito del IFA. Más específicamente, de acuerdo con la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que contiene un IFA y un aditivo que previene la separación efectiva del IFA mediante técnicas de separación convencionales y/o impide la administración del IFA para un efecto no terapéutico o no médico (por ejemplo, abuso recreativo). Los métodos de formulación de las composiciones que contienen IFA y su uso en la administración del IFA para su uso médico prescrito también están dentro del alcance de la presente invención.

15 En el mundo del abuso de drogas, los usuarios ilícitos disponen de técnicas de separación química y física relativamente simples, como han mencionado anteriormente. La presente invención, al menos, disuade del uso de estas sencillas técnicas de separación química y física y por lo tanto hace que sea muy difícil, si no imposible para los usuarios ilícitos, desviar y/o abusar del IFA.

20 La composición de la presente invención se formula específicamente para liberar el IFA en las condiciones de uso previsto. En particular, la presente invención proporciona una nueva combinación de un IFA presente en una forma ácida con ciertos componentes o ingredientes que juntos presentan un conjunto único de propiedades físicas y químicas útiles para hacer que la composición resultante sea resistente a la desviación y/o al abuso. Las composiciones de la presente invención, incluyendo las composiciones farmacéuticas derivadas de las mismas, incluyen al menos un IFA, cada uno presente en una forma ácida.

La composición de la presente invención incluye además un aditivo que comprende un primer compuesto capaz de acoplarse al IFA presente en una forma ácida para formar un complejo en el que el IFA acoplado es resistente a la separación a través de métodos de separación convencionales, y un segundo compuesto capaz de acoplarse preferentemente al primer compuesto para liberar de ese modo el IFA del complejo bajo condiciones de uso previsto. Preferentemente, el primer compuesto además es capaz de sufrir auto-oxidación y la formación de una suspensión de partículas finas en presencia del IFA tras la exposición a un incremento en el pH (por ejemplo, condiciones de pH alcalino) útil para mejorar la resistencia a la desviación de la composición. La composición de la presente invención se puede formular en cualquier forma de dosificación adecuada, incluyendo, pero no limitado a, comprimidos, cápsulas blandas y duras, geles, líquidos o soluciones orales.

30 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "separación" o "método de separación convencional" se refiere a cualquier método o técnica por la cual el IFA se pueda separar del producto farmacéutico por medios disponibles normalmente para los fabricantes y usuarios de drogas ilícitas, tales como adsorción, cromatografía, cristalización, extracción, filtración, precipitación, y recristalización.

40 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "composición" o "composición farmacéutica" se refiere a la combinación de IFA en forma ácida y otros ingredientes en cualquier forma física, incluyendo, pero no limitado a, una mezcla, un complejo, o similar, que hace que la composición sea resistente a la desviación y/o al abuso.

45 Una vez que la forma ácida del IFA se compleja con el primer compuesto, el IFA no se puede separar por ningún método de separación física o química económicamente factible, tales como mediante la conversión de la forma salina del fármaco en la forma de base y a continuación la separación del IFA con un disolvente no polar. Preferentemente, el primer compuesto además es capaz de sufrir auto-oxidación y la formación de una suspensión de partículas finas en presencia del IFA tras la exposición a un incremento en el pH (por ejemplo, condiciones de pH alcalino) útil para mejorar la resistencia a la desviación de la composición de la presente invención.

50 El primer compuesto presenta además preferentemente fuertes propiedades astringentes, incluyendo la capacidad para reducir o constreñir los tejidos del cuerpo, tales como los vasos sanguíneos y las membranas mucosas de animales de sangre caliente, incluyendo los seres humanos. Las propiedades astringentes del primer compuesto facilitan la prevención o disuasión de la utilización abusiva de la presente composición (por ejemplo, esnifar o sobredosis). La actividad constrictiva inducida por el primer compuesto impide o esencialmente reduce la absorción del IFA en condiciones de abuso. De esta manera, las propiedades astringentes del primer compuesto son útiles para la mejora de la resistencia al abuso de la composición de la presente invención.

60 En una realización preferida de la invención, el primer compuesto se selecciona entre polifenoles. Los polifenoles presentan la capacidad para formar complejos con la forma ácida del IFA, la tendencia a sufrir auto-oxidación y formar una suspensión de partículas finas en presencia del IFA, tras la exposición a un incremento en el pH (por ejemplo, condiciones de pH alcalino), y fuertes propiedades astringentes, incluyendo la contracción o constricción de tejido corporal. Dichos polifenoles incluyen taninos hidrolizables tales como ésteres de azúcares del ácido gálico, y fenilpropanoides, tales como ligninas, flavonoides y taninos condensados. Los polifenoles particularmente preferidos

incluyen ácido tánico y ácido gálico. La capacidad de los polifenoles de unirse, precipitar y contraer proteínas, hace que estos compuestos sean eficaces contra los abusos, mientras que la tendencia a auto-oxidarse a niveles de pH más altos (por ejemplo, condiciones de pH alcalino) los hace eficaces contra la desviación.

5 El acoplamiento del polifenol a la forma ácida del IFA forma un complejo insoluble que reduce la biodisponibilidad del IFA, y hace que la composición resultante sea efectivamente resistente a la desviación y/o al abuso. Como se ha descrito previamente, el complejo insoluble es resistente a la separación por métodos convencionales, por lo que el IFA es difícil aislar. Para restaurar la biodisponibilidad del IFA, el segundo compuesto se acopla preferentemente al primer compuesto (por ejemplo, se une preferentemente al primer compuesto) bajo ciertas condiciones. Como resultado, el IFA es liberado del complejo insoluble para llevar a cabo su función prevista. En una realización preferida de la presente invención, el segundo compuesto se selecciona entre polímeros solubles en agua incluyendo, pero no limitado a, un óxido de polialqueno tal como, por ejemplo, óxido de polietileno (por ejemplo, polietilenglicol).

15 La tendencia de los polifenoles a auto-oxidarse y formar una suspensión de partículas finas en presencia del IFA tras la exposición a un incremento en el pH (por ejemplo, condiciones de pH alcalino) hace la composición aún más resistente a la desviación. En condiciones de abuso, la capacidad del polifenol para reducir o constreñir los tejidos del cuerpo, incluyendo las membranas mucosas y los vasos sanguíneos, reduce significativamente la absorción del IFA por el cuerpo, tal como a través de las membranas mucosas o el revestimiento gastrointestinal.

20 En una realización preferida adicional de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica para la administración a un animal de sangre caliente para la liberación de un ingrediente farmacéutico activo (IFA) para un fin terapéutico, incluyendo una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un IFA presente en una forma ácida, un primer compuesto capaz de acoplarse a la forma ácida del IFA para formar un complejo, en el que el complejo es resistente a la separación por métodos de separación convencionales, un segundo compuesto capaz de acoplarse preferentemente al primer compuesto en el animal de sangre caliente para liberar de ese modo el IFA del complejo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, el primer compuesto se selecciona entre un polifenol, y el segundo compuesto se selecciona entre un polímero soluble en agua.

30 En otra realización de la presente invención, se proporciona un método para la administración de un IFA a un animal de sangre caliente, que incluye la etapa de administrar la composición farmacéutica descrita anteriormente.

35 En otra realización de la presente invención, se proporciona un método para prevenir la desviación y/o el abuso de un IFA, que comprende las etapas de obtener un primer compuesto capaz de acoplarse a un IFA presente en una forma ácida para formar un complejo, en el que el complejo es resistente a la separación por métodos de separación convencionales, la obtención de un segundo compuesto capaz de acoplarse preferentemente al primer compuesto para liberar de ese modo el IFA del complejo, y la mezcla del primer y segundo compuestos con el IFA. Preferentemente, el primer compuesto se selecciona entre un polifenol y el segundo compuesto se selecciona entre un polímero soluble en agua.

40 En una realización preferida de la presente invención, el IFA se selecciona entre un alcaloide. Los alcaloides incluyen bases orgánicas que se encuentran en las plantas y se caracterizan por su acción fisiológica y su toxicidad específicas. Se pueden producir sintética o semi-sintéticamente. Los alcaloides pueden estar relacionados con diversas bases orgánicas tales como la piridina, quinolina, isoquinolina, pirrol, y otros derivados más complicados. 45 Contienen nitrógeno como parte de la estructura del anillo y tienen las propiedades generales de aminas.

50 El alcaloide se puede seleccionar, por ejemplo, entre la efedrina, la pseudoefedrina, la fenil propanol amina, los opiáceos tales como la oxicodona, la morfina, la hidrocodona, o la oximorfona. La composición de la presente invención se formula específicamente para liberar el alcaloide en condiciones de uso previsto.

En un aspecto de la presente invención, se proporciona una composición, que comprende:

(a) al menos un ingrediente farmacéutico activo (IFA), cada uno presente en una forma ácida;

55 (b) un primer compuesto capaz de acoplarse a la forma ácida del IFA para formar un complejo, el complejo que es resistente a la separación por métodos de separación convencionales; y

(c) un segundo compuesto capaz de acoplarse preferentemente al primer compuesto para liberar de ese modo el IFA del complejo.

60 En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica para la administración a un animal de sangre caliente para la liberación de un ingrediente farmacéutico activo (IFA) para un fin terapéutico, que comprende:

65 (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un IFA, cada uno presente en una forma ácida;

(b) un primer compuesto capaz de acoplarse a la forma ácida del IFA para formar un complejo, el complejo que es resistente a la separación por métodos de separación convencionales;

5 (c) un segundo compuesto capaz de acoplarse preferentemente al primer compuesto en el animal de sangre caliente para liberar de ese modo el IFA del complejo; y

(d) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 En un aspecto adicional más de la invención, se proporciona una composición farmacéutica para la administración a un animal de sangre caliente para la liberación de un ingrediente farmacéutico activo (IFA) para un fin terapéutico que comprende un complejo de un IFA presente en una forma ácida unido a un polifenol y un polímero soluble en agua capaz de unirse preferentemente al polifenol en dicho animal de sangre caliente para liberar de ese modo el IFA del complejo.

15 En otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una mezcla, preferentemente en forma seca de un IFA presente en una forma ácida, un polifenol y un polímero soluble en agua.

20 En otro aspecto más de la presente invención, se proporciona un método para administrar un ingrediente farmacéutico activo (IFA) a un animal de sangre caliente que comprende la etapa de administrar una composición farmacéutica que comprende:

(a) una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un IFA, cada uno presente en una forma ácida;

25 (b) un primer compuesto capaz de acoplarse a la forma ácida del IFA para formar un complejo, el complejo que es resistente a la separación por métodos de separación convencionales; y

(c) un segundo compuesto capaz de acoplarse preferentemente al primer compuesto en el animal de sangre caliente para liberar de ese modo el IFA del complejo.

30 En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método para prevenir la desviación y/o el abuso de un ingrediente farmacéutico activo (IFA), que comprende las etapas de:

35 la obtención de un primer compuesto capaz de acoplarse a un IFA presente en una forma ácida para formar un complejo, siendo dicho complejo resistente a la separación por métodos de separación convencionales;

la obtención de un segundo compuesto capaz de acoplarse preferentemente al primer compuesto para liberar de ese modo el IFA del complejo; y

40 la mezcla del primer y segundo compuestos con el IFA.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un aditivo para prevenir la desviación y/o el abuso de un ingrediente farmacéutico activo (IFA), que comprende:

45 (a) un primer compuesto capaz de acoplarse a un IFA presente en una forma ácida para formar un complejo, siendo dicho complejo resistente a la separación por métodos de separación convencionales; y

(b) un segundo compuesto capaz de acoplarse preferentemente al primer compuesto para liberar de ese modo el IFA del complejo.

50 En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método para la fabricación de un aditivo para prevenir la desviación y/o el abuso de un ingrediente farmacéutico activo (IFA), que comprende las etapas de:

55 la obtención de un primer compuesto capaz de acoplarse a un IFA presente en una forma ácida para formar un complejo, siendo dicho complejo resistente a la separación por métodos de separación convencionales;

la obtención de un segundo compuesto capaz de acoplarse preferentemente al primer compuesto para liberar de ese modo el IFA del complejo; y

60 la mezcla del primer y segundo compuestos juntos.

Breve descripción de los dibujos

65 Los siguientes dibujos son ilustrativos de realizaciones de la presente invención y no pretenden limitar la invención tal como está englobada por las reivindicaciones que forman parte de la solicitud.

La FIG. 1 es un gráfico que ilustra el espectro de absorción ultravioleta de una solución que contiene taninos a 430 nm después de la adición de una solución que contiene aminofilina de acuerdo con la presente invención;

5 La FIG. 2 es un gráfico que ilustra el espectro de absorción ultravioleta de una solución después de la disolución de un complejo de drotaverina-taninos en HCl 0,1 M que contiene el 4,4 % en peso de polietilenglicol de acuerdo con la presente invención;

10 La FIG. 3 es un gráfico que ilustra el espectro de absorción ultravioleta de la drotaverina en HCl 0,1 M de acuerdo con la presente invención;

15 La FIG. 4 es un gráfico que ilustra el espectro de absorción ultravioleta del complejo de papaverina-tanino-polietilenglicol en HCl 0,1 M, en el que el espectro se muestra después de (1) 1 minuto, (2) 3 minutos, (3) 5 minutos, (4) 7 minutos, (5) minutos, 9 (6), 11 minutos (7) 13 minutos (8) 15 minutos, y (9) 17 minutos, de acuerdo con la presente invención;

La FIG. 5 es un gráfico que ilustra el espectro de absorción ultravioleta de la papaverina en HCl 0,1 M de acuerdo con la presente invención;

20 La FIG. 6 es un gráfico que ilustra el espectro de absorción ultravioleta de un complejo de aminofilina-tanino-polietilenglicol en HCl 0,1 M, en el que se muestra el espectro después de (1) 1 minuto, (2) 3 minutos, (3) 5 minutos, (4) 7 minutos, (5) 9 minutos, (6) 11 minutos, (7) 13 minutos, (8) 15 minutos, (9) 17 minutos, y (10) 19 minutos de acuerdo con la presente invención;

25 La FIG. 7 es un gráfico que ilustra el espectro de absorción ultravioleta de la aminofilina en HCl 0,1 M de acuerdo con la presente invención;

30 La FIG. 8 es un gráfico que ilustra el espectro de absorción ultravioleta de un complejo de drotaverina-tanino-polietilenglicol en HCl 0,1 M, en el que se muestra el espectro después de (1) 1 minuto, (2) 3 minutos, (3) 5 minutos, (4) 7 minutos (5) 9 minutos, (6), 11 minutos (7) 13 minutos (8) 15 minutos, (9), 17 minutos, y (10) 19 minutos de acuerdo con la presente invención;

35 La FIG. 9 es un cromatograma de HPLC de suero de ratones tres minutos después de la administración intranasal de 20 µl de una solución de control que contiene el 4 % en peso de aminofilina de acuerdo con la presente invención;

La FIG. 10 es un cromatograma de HPLC de suero de ratones tres minutos después de la administración intranasal de 20 µl de una solución de control que contiene el 24 % en peso de aminofilina de acuerdo con la presente invención;

40 La FIG. 11 es un gráfico que muestra la concentración de alcaloides en suero sanguíneo de ratones con el tiempo después de la administración oral de una composición resistente al abuso de acuerdo con la presente invención; y

45 La FIG. 12 es un gráfico que muestra la concentración de alcaloide en suero sanguíneo de ratones, respectivamente, a los 10 minutos y 120 minutos después de la administración oral de composiciones resistentes al abuso a varias concentraciones de la dosis de alcaloide de acuerdo con la presente invención.

Descripción detallada de la invención

50 La presente invención se refiere en general a un sistema en el que se puede administrar un ingrediente farmacéutico activo (IFA) a un paciente para su uso médico prescrito, pero es resistente a la desviación y/o al abuso para al menos disuadir el uso ilícito del IFA. Más específicamente, de acuerdo con la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que contiene un IFA y un aditivo, que evita la separación efectiva del IFA mediante técnicas de separación convencionales y/o impide la administración del IFA para un efecto no terapéutico o no médico (por ejemplo, abuso recreativo). Los métodos de formulación de las composiciones que contienen IFA y su uso en la administración del IFA para su uso médico prescrito también están dentro del alcance de la presente invención.

60 En el mundo del abuso de drogas, los usuarios ilícitos disponen de técnicas de separación química y física relativamente simples como se ha mencionado anteriormente. La presente invención, al menos, disuade del uso de estas técnicas sencillas de separación química y física y por lo tanto hace que sea muy difícil, si no imposible para los usuarios ilícitos desviar y/o abusar del IFA.

65 La composición de la presente invención se formula específicamente para liberar el IFA en condiciones de uso previsto. En particular, la presente invención proporciona una nueva combinación de un IFA presente en una forma ácida con ciertos componentes o ingredientes que juntos presentan un conjunto único de propiedades físicas y

químicas útiles para hacer que la composición resultante sea resistente a la desviación y/o al abuso. Las composiciones de la presente invención, incluyendo composiciones farmacéuticas derivadas de las mismas, incluyen al menos un IFA, cada uno presente en una forma ácida.

5 La composición de la presente invención incluye además un aditivo que comprende un primer compuesto capaz de acoplarse al IFA presente en una forma ácida para formar un complejo en el que el IFA acoplado es resistente a la separación a través de métodos de separación convencionales, y un segundo compuesto capaz de acoplarse preferentemente al primer compuesto para liberar de ese modo el IFA del complejo bajo condiciones de uso previsto. Preferentemente, el primer compuesto además es capaz de sufrir auto-oxidación y la formación de una suspensión
10 de partículas finas en presencia del IFA tras la exposición a un incremento en el pH (por ejemplo, condiciones de pH alcalino) útil para mejorar la resistencia a la desviación de la composición. La composición de la presente invención se puede formular en cualquier forma de dosificación adecuada, incluyendo, pero no limitado a, comprimidos, cápsulas blandas y duras, geles, líquidos o soluciones orales, y similares.

15 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "forma ácida de IFA" se refiere a cualquier IFA que se encuentra o se ha convertido en una forma ácida con un ácido, incluyendo ácidos fuertes o débiles. Ejemplos de ácidos fuertes adecuados son ácidos fuertes tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, o ácido nítrico. Ejemplos de ácidos débiles adecuados son el ácido fosfórico, ácido acético, ácido fórmico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico, y ácido oxálico. En una realización preferida, el ácido utilizado
20 es un ácido fuerte, más preferentemente ácido clorhídrico.

Una vez que la forma ácida del IFA se compleja con el primer compuesto, el IFA no se puede separar por ningún método de separación física o química económicamente factible, tal como mediante la conversión de la forma salina del fármaco en la forma de base y a continuación la separación del IFA con un disolvente no polar. Preferentemente,
25 el primer compuesto además es capaz de sufrir auto-oxidación y la formación de una suspensión de partículas finas en presencia del IFA tras la exposición a un incremento en el pH (por ejemplo, condiciones de pH alcalino) útil para mejorar la resistencia a la desviación de la composición de la presente invención.

El primer compuesto presenta además preferentemente fuertes propiedades astringentes, incluyendo la capacidad
30 para reducir o constreñir los tejidos del cuerpo, tales como los vasos sanguíneos y las membranas mucosas de animales de sangre caliente incluyendo los seres humanos. Las propiedades astringentes del primer compuesto facilitan la prevención o desviación de la utilización abusiva de la presente composición (por ejemplo, esnifar o sobredosis). La actividad constrictiva inducida por el primer compuesto impide o esencialmente reduce la absorción del IFA en condiciones de abuso. De esta manera, las propiedades astringentes del primer compuesto son útiles
35 para la mejora de la resistencia al abuso de la composición de la presente invención.

La presente invención es aplicable para la modificación de formulaciones farmacéuticas que contienen IFA sintéticos, semi-sintéticos o de origen natural o vegetal, sus análogos o sus materiales precursores, incluyendo, pero
40 no limitado a, tranquilizantes, fármacos anti-depresivos, fármacos para trastornos del sueño, psicofármacos, y remedios para el resfriado.

En una realización preferida de la invención, el primer compuesto se selecciona entre polifenoles. Los polifenoles presentan la capacidad para formar complejos con la forma ácida del IFA, la tendencia a sufrir auto-oxidación y formar una suspensión de partículas finas en presencia del IFA tras la exposición a un incremento en el pH (por
45 ejemplo, condiciones de pH alcalino), y fuertes propiedades astringentes, incluyendo la contracción o constricción de tejido corporal. Dichos polifenoles incluyen taninos hidrolizables tales como ésteres de azúcares del ácido gálico, y fenilpropanoides, tales como ligninas, flavonoides y taninos condensados. Los polifenoles particularmente preferidos incluyen ácido tánico y ácido gálico. La capacidad de los polifenoles de unirse, precipitar y contraer proteínas, hace que estos compuestos sean eficaces contra los abusos, mientras que la tendencia a auto-oxidarse a niveles de pH
50 más altos (por ejemplo, condiciones de pH alcalino) los hace eficaces contra la desviación.

El acoplamiento del polifenol a la forma ácida del IFA forma un complejo insoluble que reduce la biodisponibilidad del IFA, y hace que la composición resultante sea efectivamente resistente a la desviación y/o al abuso. Como se ha descrito previamente, el complejo insoluble es resistente a la separación por métodos convencionales por lo que el
55 IFA es difícil aislar. Para restaurar la biodisponibilidad del IFA, el segundo compuesto se acopla al complejo bajo ciertas condiciones para sustituir y liberar el IFA. Como resultado, el IFA es liberado del complejo insoluble para llevar a cabo su función prevista.

La tendencia de los polifenoles a auto-oxidarse y formar una suspensión de partículas finas en presencia del IFA tras la exposición a un incremento en el pH (por ejemplo, condiciones de pH alcalino) hace la composición aún más resistente a la desviación. En condiciones de abuso, la capacidad del polifenol para reducir o constreñir los tejidos del cuerpo, incluyendo las membranas mucosas y los vasos sanguíneos, reduce significativamente la absorción del IFA por el cuerpo, tal como a través de las membranas mucosas o el revestimiento gastrointestinal.

65 En una realización preferida de la presente invención, el segundo compuesto es un polímero soluble en agua incluyendo, pero no limitado a, un óxido de polialquileno tal como, por ejemplo, polietilenglicol.

En una realización preferida de la presente invención, la suma de las cantidades del primer compuesto y el segundo compuesto superan la cantidad del IFA.

5 En una realización preferida adicional de la presente invención, la relación en peso del IFA al primer compuesto al segundo compuesto se encuentra en el intervalo de aproximadamente 1:1-10:1-30. Más preferentemente, la relación en peso es de aproximadamente 1:1-3:5-10, y aún más preferentemente de aproximadamente 1:1:7.

10 La composición de la presente invención puede incluir además agentes tensioactivos tales como, por ejemplo, polisorbato-80 o lauril sulfato de sodio, y/o compuestos formadores de geles tales como, por ejemplo, ácido algínico, quitosano, colágeno, gelatina o polisacáridos sulfatados como estabilizadores de soluciones de coloides para mejorar aún más las propiedades de resistencia a la desviación y/o al abuso, especialmente para IFA tales como alcaloides con altos pesos moleculares. La cantidad de tensioactivos y compuestos formadores de geles es una cantidad convencional que se utiliza normalmente en composiciones farmacéuticas, tal como de aproximadamente el 0,1 % al 5,0 % en peso basado en el peso total de la composición. La cantidad de tensioactivo solo puede variar de aproximadamente el 0,1 % al 1,0 % en peso basado en el peso total de la composición.

20 Los términos "ingrediente farmacológico activo" o "IFA", como se usa en el presente documento está previsto que se refiera a cualquier compuesto capaz de inducir una respuesta biológica, fisiológica o farmacológica (por ejemplo, efectos alucinógenos) en animales de sangre caliente incluyendo los seres humanos, que poseen el potencial de uso ilícito, incluyendo, pero no limitado a, la apropiación indebida, el abuso de drogas, o la desviación, y capaces de formar un complejo con el primer compuesto (por ejemplo, polifenoles) bajo ciertas condiciones. Además, IFA incluye compuestos, que ofrecen potencial de ganancias en el mercado de drogas ilícitas, sin tener en cuenta si existe o no el abuso potencial. En consecuencia, la presente invención abarca cualquier IFA que pueda ser deseable para la extracción, aislamiento, o la separación de una composición, formulación o mezcla para fines más allá de su uso o aplicación prevista.

30 Los ejemplos no limitantes ilustrativos de los ingredientes farmacéuticos activos (IFA) específicos utilizados en la presente invención son la efedrina, pseudoefedrina, opiáceos (morfina, oxicodona, codeína), trimeperidina (promedol), prodina, atropina, hiosiamina, platifilina, relanium, seduxen, fenazepam, oxazepam, diazepam, tiserin, barbitúricos, oxibutirato o aminazina.

En una realización preferida de la presente invención, el IFA se selecciona entre un alcaloide. La composición de la presente invención se puede formular específicamente para liberar el alcaloide en condiciones de uso previsto.

35 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "alcaloide" está previsto que se refiera a cualquier compuesto químico o un precursor del mismo, que tienen átomos de nitrógeno básicos o una base que contiene nitrógeno tal como una amina, y preferentemente a los que tienen un efecto farmacológico en animales de sangre caliente incluyendo los seres humanos. El alcaloide puede ser natural, sintético o semi-sintético. Se incluyen los alcaloides producidos de forma natural por una gran variedad de organismos, incluyendo bacterias, hongos, plantas y animales. La basicidad de los alcaloides es el resultado de los pares de electrones solitarios en los átomos de nitrógeno. Los alcaloides a menudo tienen importantes efectos farmacológicos y se usan como medicamentos y drogas recreativas.

45 Los ejemplos de alcaloides incluyen, pero no se limitan a, la efedrina, la pseudoefedrina, la fenil propanol amina, los opiáceos tales como la oxicodona, la morfina, la hidrocodona, o la oximorfona.

Los alcaloides a menudo también se clasifican de la siguiente manera.

50 El grupo piridina incluye, por ejemplo, piperina, coniina, trigonelina, arecolina, arecaidina, guvacina, citisina, lobelina, nicotina, anabasina, esparteína, y peletierina.

El grupo pirrolidina incluye, por ejemplo, higrina, cuscohigrina, y nicotina. El grupo tropano se selecciona entre atropina, cocaína, ecgonina, escopolamina, y catuabina.

55 El grupo quinolina incluye, por ejemplo, quinina, quinidina, dihidroquinina, dihidroquinidina, estricnina, brucina, veratrina, y cevadina.

60 El grupo isoquinolina incluye, por ejemplo, un alcaloides del opio (papaverina, narcotina, narceína), sanguinaria, hidrastina, berberina, emetina, berbamina, y oxiacantina.

Los alcaloides fenantreno incluyen, por ejemplo, los alcaloides del opio, la morfina, la codeína, y la tebaína.

El grupo fenetilamina incluye, por ejemplo, la mescalina, la efedrina, y la dopamina.

65 El grupo indol incluye, por ejemplo, triptaminas, la serotonina, la dimetilriptamina (DMT), 5-MeO-dimetilriptamina, bufotenina, psilocibina, ergolinas, alcaloides del cornezuelo del centeno, ergina, ergotamina, ácido lisérgico, b-

carbolinas, harmina, harmalina, tetrahydroharmina, yohimbanos, reserpina, yohimbina, alcaloides de la vinca, vinblastina, vincristina, alcaloides de *Mitragyna speciosa*, mitragina, 7-hidroxitriptamina, alcaloides de *Tabernanthe iboga*, ibogaína, voacangina, coronaridina, alcaloides de *Strychnos nux-vomica*, estroscina, y brucina.

5 El grupo purina incluye, por ejemplo, xantinas, cafeína, teobromina, y teofilina.

El grupo terpenoide incluye, por ejemplo, un alcaloides de acónito, la aconitina, alcaloides esteroides (que contienen un esqueleto esteroide en una estructura que contiene nitrógeno), alcaloides de solanum (por ejemplo, la patata y el tomate), solanidina, solanina, chaconina, alcaloides de veratrum, veratramina, ciclopamina, cicloposina, jervina, muldamina, alcaloides de tritón, samandarin, y conessina.

Los compuestos de amonio cuaternario incluyen, por ejemplo, muscarina, colina, y neurina.

15 Alcaloides diversos incluyen capsaicina, cinarina, fitolaccina y fitolaccotoxina.

En una realización preferida de la presente invención, el alcaloide es un opioide seleccionado entre alfentanil, buprenorfina, butorfanol, carfeotanol, cocaína, codeína, dezocina, diacetilmorfina, dihidrocodeína, dihidromorfina, difenoxilato, diprenorfina, etorfina, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, b-hidroxi-3-metilfentanilo, levoracetilmetadol, levorfanol, lofentanilo, meperidina, metadona, morfina, nalbufina, nalmefeno, o-metilnaltrexona, naloxona, naltrexona, oxicodona, oximorfona, pentazocina, petidina, propoxifeno, remifentanilo, sufentanilo, tilidina y tramadol.

Más preferentemente, el opioide se selecciona entre codeína, diacetilmorfina, dihidrocodeína, hidrocodona, hidromorfona, meperidina, metadona, morfina, oxicodona, oximorfona propoxifeno, y combinaciones de los mismos.

25 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "polifenoles" está previsto que se refiera a cualquier compuesto natural, sintético o semi-sintético que se caracteriza por la presencia de al menos un grupo o unidad fenol, y capaz de acoplarse a una forma ácida de un IFA (por ejemplo, un alcaloide) para formar un complejo resistente a la separación por medio de métodos de separación convencionales. Preferentemente, los polifenoles, además, presentan propiedades astringentes, incluyendo la unión, la precipitación o la contracción de proteínas.

El término "astringente" se refiere a una propiedad química de un compuesto que induce la contracción o constricción de los tejidos del cuerpo tales como las membranas mucosas y los vasos sanguíneos, por lo general a nivel local después del contacto tópico. La astringencia también es la sensación de boca seca fruncida causada por los taninos que se encuentran en muchas frutas. Los taninos desnaturalizan las proteínas salivales, causando una sensación áspera de "papel de lija" en la boca. Los compuestos astringentes causan la contracción de las membranas mucosas o tejidos expuestos y a menudo se utilizan internamente para comprobar la descarga del suero de la sangre o las secreciones mucosas.

40 El polifenol se puede seleccionar entre taninos, incluyendo taninos hidrolizables, fenilpropanoides, compuestos que tienen al menos un subcomponente fenólico seleccionado entre fenoles, pirocatecoles, pirogaloles, resorcinol, floriglucinol, hidroquinona, y combinaciones de los mismos. Los subcomponentes fenólicos se pueden esterificar, metilar, dimerizar o polimerizar adicionalmente. Los polifenoles preferidos se seleccionan entre taninos, ácido tánico, ácido gálico, y combinaciones de los mismos. Los polifenoles más preferidos son los taninos.

45 Los ejemplos de taninos hidrolizables incluyen, pero no se limitan a, ésteres de azúcares del ácido gálico tales como la glucosa.

Los ejemplos de fenilpropanoides incluyen, pero no se limitan a, ligninas, flavonoides y taninos condensados. Los flavonoides se pueden seleccionar entre flavonoles, flavonas, catequinas, flavanonas, antocianidinas, isoflavonoides, y combinaciones de los mismos.

Los taninos son polifenoles vegetales amargos astringentes que presentan la capacidad de unirse, precipitar o contraer proteínas. El término "taninos" como se utiliza en el presente documento, se refiere a cualquier compuesto polifenólico relativamente grande que contenga suficientes hidroxilos y otros grupos adecuados (por ejemplo, carboxilos) para formar complejos fuertes con proteínas y otras macromoléculas. Los taninos normalmente tienen pesos moleculares que varían de aproximadamente 500 a 3000.

60 Los taninos hidrolizables incluyen un hidrato de carbono (por ejemplo, D-glucosa) en el centro de la molécula de taninos. Los grupos hidroxilo del hidrato de carbono están parcial o totalmente esterificados con grupos fenólicos tales como el ácido gálico (es decir, galotaninos) o ácido elágico (es decir, elagitaninos). Los taninos hidrolizables son hidrolizados por ácidos débiles o bases débiles para producir hidratos de carbono y ácidos fenólicos. Ejemplos de galotaninos son ésteres de glucosa del ácido gálico en ácido tánico (C₇₆H₅₂O₄₆). Los taninos condensados, también conocidos como proantocianidinas, incluyen polímeros de al menos dos unidades de flavonoides unidos por enlaces carbono-carbono.

65

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "polímero soluble en agua" está previsto que se refiera a un compuesto hidrófilo soluble en agua capaz de acoplarse preferentemente a un primer compuesto, preferentemente un polifenol, acoplado a un IFA (por ejemplo, un alcaloide) en un complejo para liberar de ese modo el IFA del mismo.

5 Ejemplos de polímeros solubles en agua incluyen, pero no se limitan a, óxidos de polialquileño, y polivinilpirrolidona.

Los polímeros solubles en agua preferidos se seleccionan entre óxidos de polialquileño, polímeros solubles en agua unidos con cadenas de óxido de polialquileño, y sus combinaciones.

10 Ejemplos de óxidos de polialquileño incluyen, pero no se limitan a, óxido de polietileno, óxido de polipropileno, y polietilenglicol. Preferentemente, el polímero soluble en agua es polietilenglicol. El peso molecular del polímero soluble en agua preferentemente es de al menos 400 Da, y más preferentemente en el intervalo de aproximadamente 400 Da a 40.000 Da.

15 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "fin terapéutico" está previsto que se refiera ampliamente a cualquier tratamiento médicamente apropiado, alivio, prevención o alivio de una afección, enfermedad o síntoma en un animal de sangre caliente.

20 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" está previsto que se refiera a una cantidad de un IFA (por ejemplo, un alcaloide) ya sea en una sola dosis o un régimen de dosificación que provoca una respuesta biológica o farmacológica deseable en un tejido o sistema de un animales de sangre caliente para lograr un fin terapéutico.

25 El término "farmacéuticamente aceptable", como "vehículo farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un compuesto que es farmacológicamente aceptable y esencialmente no tóxico para el paciente.

30 Los primeros compuestos de la presente invención, incluyendo polifenoles tales como, por ejemplo, taninos, ácido tánico y ácido gálico, presentan una fuerte afinidad de unión o de acoplamiento con un IFA para formar un complejo, y son excepcionalmente difíciles de separar del IFA. La formación del complejo reduce o limita significativamente la biodisponibilidad del IFA. La composición resultante se vuelve resistente a la desviación. La presencia de los segundos compuestos de la presente invención, incluidos los polímeros solubles en agua tales como, por ejemplo, óxidos de polialquileño, libera el IFA (por ejemplo, un alcaloide) del complejo de polifenol-IFA bajo ciertas condiciones, y restaura la biodisponibilidad del IFA (por ejemplo, un alcaloide).

35 Los polifenoles además presentan propiedades astringentes útiles para hacer que las presentes composiciones se vuelvan resistentes al abuso. Concentraciones de los polifenoles por encima de un cierto umbral da lugar a una intensa constricción de los tejidos del cuerpo, incluyendo los vasos sanguíneos, las membranas mucosas y los revestimientos gastrointestinales, lo que reduce significativamente la capacidad del cuerpo para absorber el IFA (por ejemplo, un alcaloide). En consecuencia, a medida que se incrementa la concentración de polifenoles, tal como durante condiciones de abuso o sobredosis, la capacidad del cuerpo para absorber el IFA (por ejemplo, un alcaloide) se ve muy gravemente comprometida.

45 Cuando se administra por vía oral, los componentes de la presente composición se liberan en el estómago. El primer y segundo compuestos (por ejemplo, polifenoles y polímero soluble en agua, respectivamente) normalmente forman entre sí un complejo insoluble, restaurando así la biodisponibilidad del IFA (por ejemplo, un alcaloide). Pequeñas cantidades de los polifenoles y el polímero soluble en agua permanecen en el estómago en un estado de equilibrio a medida que el IFA (por ejemplo, un alcaloide) se absorbe a través del revestimiento gastrointestinal.

50 Si la presente composición se administra por inhalación o sobredosis, las propiedades astringentes del polifenol hacen que los vasos sanguíneos en las membranas mucosas o revestimiento gastrointestinal se contraigan e impiden o inhiben la absorción del IFA (por ejemplo, un alcaloide) en el cuerpo. A medida que la concentración del polifenol se incrementa más (por ejemplo, debido al abuso con cantidades de dosificación más grandes), el efecto de constricción correspondiente sobre el tejido corporal (por ejemplo, los vasos sanguíneos) se hace más pronunciada, inhibiendo aún más de este modo la absorción del IFA (por ejemplo, un alcaloide) y disuadiendo o frustrando el uso más abusivo del IFA (por ejemplo, un alcaloide).

60 La presencia del aditivo que comprende el primer y segundo compuestos hace que cualquier intento por separar el IFA (por ejemplo, un alcaloide) de la composición de la presente invención sea extremadamente difícil mediante el uso de métodos de separación convencionales. Cuando se disuelve en soluciones ácidas o ligeramente básicas, el primer y segundo compuestos se acoplan para producir un complejo insoluble en forma de suspensión de partículas finas. La suspensión fina solo se puede separar mediante el uso de los dispositivos modernos, caros y no fácilmente accesibles o técnicas tales como, por ejemplo, ultrafiltración o cromatografía preparatoria. En el caso de que se pueda eliminar la suspensión fina, permanece disuelta una cantidad significativa de primer y segundo compuestos impidiendo o dificultando la separación del IFA (por ejemplo, un alcaloide). El proceso de separación se hace cada

vez más difícil con cada forma acabada.

5 Cuando el pH se eleva en un intento de precipitar el IFA (por ejemplo, un alcaloide) en forma de base en la preparación para la separación de seguimiento con disolvente no polar, el primer compuesto (por ejemplo, polifenol) sufre auto-oxidación para producir una suspensión de partículas finas con el IFA (por ejemplo, un alcaloide) en una forma finamente dispersa. El uso subsiguiente del disolvente no polar forma una emulsión viscosa estable debido a la concentración relativamente alta del segundo compuesto (por ejemplo, el polímero soluble en agua). Cuando se utiliza un disolvente polar para disolver el IFA (por ejemplo, un alcaloide) para la administración parenteral, la presencia del segundo compuesto causa un efecto pirogénico grave que disuade de un mayor abuso.

10 La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica para la administración a un animal de sangre caliente para la liberación de un IFA para un fin terapéutico, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un IFA, un primer compuesto capaz de acoplarse al IFA para formar un complejo, en el que el complejo es resistente a la separación por métodos de separación convencionales, un segundo compuesto capaz de acoplarse preferentemente al primer compuesto en el animal de sangre caliente para liberar de ese modo el IFA del complejo, y un vehículo farmacéutico. Opcionalmente, la composición farmacéutica puede incluir además otros ingredientes terapéuticos.

15 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para cualquier vía de administración están englobadas por la presente invención. La administración oral es la vía de administración preferida. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral incluyen pastillas, comprimidos, trociscos, cápsulas de gel blando o duro, geles y formulaciones líquidas que incluyen dispersiones, suspensiones, emulsiones y soluciones. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquier método o técnica como se conoce en la técnica farmacéutica. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son las que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz, o una fracción apropiada de la misma, del IFA.

20 La composición farmacéutica de la presente invención incluye además un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo farmacéuticamente aceptable puede adoptar una amplia variedad de formas, dependiendo de la vía deseada para su administración, tales como, por ejemplo, administración oral. En la preparación de la composición farmacéutica para la forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los vehículos farmacéuticamente aceptables habituales, tales como, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, y agentes colorantes en el caso de una preparación de líquido oral, incluyendo una suspensión, elixires y soluciones.

25 Se pueden utilizar vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes y agentes disgregantes para preparar preparaciones sólidas para la administración oral tales como polvos, cápsulas y comprimidos oblongos, con las preparaciones orales sólidas que se prefieren por encima de las preparaciones líquidas. Las preparaciones orales sólidas preferidas son comprimidos o cápsulas, debido a su facilidad de administración. Si se desea, los comprimidos se pueden recubrir por técnicas acuosas o no acuosas convencionales. También se pueden usar formas de dosificación oral de liberación sostenida.

30 Los jarabes orales, así como otras formulaciones líquidas orales, son bien conocidos para los expertos en la técnica, y los métodos generales para su preparación se encuentran en cualquier libro de texto convencional de farmacia, por ejemplo Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Capítulo 86 de la 19ª edición de Remington titulado "Solutions, Emulsions, Suspensions and Extracts" describe con todo detalle la preparación de jarabes (páginas 1503-1505) y otros líquidos orales.

35 Del mismo modo, las formulaciones de liberación sostenida son bien conocidas en la técnica, y en el capítulo 94 de la misma referencia, titulado "Sustained-Release Drug Delivery Systems", describe los tipos más comunes de formas de dosificación de liberación sostenida orales y de otros tipos (páginas 1660-1675). La divulgación relevante de cada uno de estos capítulos se incorpora al presente documento por referencia. Debido a que reducen las concentraciones plasmáticas máximas, en comparación con formas de dosificación oral convencionales, las formas de dosificación de liberación controlada son particularmente útiles para proporcionar concentraciones plasmáticas terapéuticas, al tiempo que evitan los efectos secundarios asociados a las altas concentraciones máximas en plasma que se producen con las formas de dosificación convencionales.

40 En un método ilustrativo no limitante de la presente invención, se puede añadir lentamente una solución de un alcaloide (por ejemplo, aminofilina al 2,4 %) a una solución acuosa de un polifenol (por ejemplo, ácido tánico) en un ácido fuerte (por ejemplo, HCl 0,1 M). Se forma un precipitado blanco insoluble, que se elimina por filtración para proporcionar el complejo insoluble de aminofilina-polifenol. El complejo resultante no es una sal producida por la reacción de un alcaloide en forma básica con el ácido tánico. El complejo comprende un alcaloide presente en forma ácida, por ejemplo, en presencia de un ácido fuerte (por ejemplo, HCl). El ácido tánico es un ácido mucho más débil que el HCl y no desplazará el HCl en el alcaloide. La reacción del ácido tánico con alcaloides es una reacción común de precipitación, que se utiliza en un análisis químico. Esta reacción requiere un medio ácido fuerte (pH menor que 2). Un pH más alto no permite esta reacción. Por lo tanto el complejo de ácido tánico con el alcaloide en forma de HCl no es una simple formación de sales. El bajo pH no permite que existan grupos carboxilo del ácido tánico en

forma ácida. En estas condiciones no es posible la formación de un enlace iónico de los grupos amino secundarios de alcaloides con los grupos carboxilo del ácido tánico.

5 Las composiciones de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los ejemplos que figuran a continuación. Los ejemplos se presentan con el fin de demostrar, pero no de limitar, la preparación de los compuestos y composiciones de esta invención. Los componentes de la presente invención, incluyendo los alcaloides presentados en los ejemplos, se seleccionan para demostrar la capacidad de funcionamiento de la presente invención, y que tales selecciones no están destinadas a limitar el alcance de la presente invención.

10 Ejemplos

Ejemplo 1

Procedimiento general para la preparación de un complejo insoluble de alcaloide-polifenol

15 Para demostrar la interacción entre un polifenol, tal como el ácido tánico y un alcaloide, tal como la aminofilina en un entorno similar al del estómago, se preparó una solución de ácido tánico al 3 % en peso en HCl 0,1 M. Una solución que contiene un alcaloide (2,4 % de aminofilina) se añadió lentamente a 3,0 ml de la solución de ácido tánico en incrementos de 0,1 ml, 0,2 ml, 0,3 ml, 0,4 ml, 0,5 ml, 0,6 ml, 0,7 ml, 1,0 ml, 1,2 ml y 1,4 ml. Después de cada adición, se formó un precipitado blanco insoluble, que después se retira de la solución utilizando un filtro de 0,2 µm. El filtrado, que es una solución clara de un color amarillo pálido típico para el ácido tánico con una intensidad inversamente proporcional a la adición incremental de la aminofilina, se analizó a continuación para el ácido tánico utilizando espectroscopía UV a una longitud de onda de 430 nm. Los resultados se muestran en la FIG. 1. Por encima de una cierta dosis de alcaloide, no se observó ácido tánico presente en la solución. Los datos confirman la unión química entre el ácido tánico y la aminofilina y la consiguiente formación de un complejo insoluble de aminofilina-ácido tánico.

Ejemplo 2

Liberación de un alcaloide con un polímero soluble en agua del complejo de alcaloide-polifenol

30 Se preparó un complejo de alcaloide-polifenol de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 1. El alcaloide usado era drotaverina y el polifenol usado era ácido tánico. Se recogió el precipitado resultante, se lavó con HCl 0,1 M, se secó a 40 °C durante 72 horas y a continuación se homogeneizó. Se añadieron 200 mg del complejo de drotaverina-ácido tánico a 5 ml de solución de HCl 0,1 M y se mezcló. El complejo permaneció insoluble en la solución resultante.

40 Se añadió 4 ml de una solución que contiene el 10 % en peso de polietilenglicol (PEG), con un peso molecular de aproximadamente 4000 Da en mezcla continua. El complejo de drotaverina-ácido tánico se disolvió en presencia de PEG. La solución resultante se filtró a través de un filtro con un diámetro de poro de 0,2 µm. Después, el filtrado se diluyó con agua en un factor de 150 y se analizó usando un espectrofotómetro UV en el intervalo de longitud de onda de aproximadamente 190 nm a 500 nm.

45 Los espectros UV del filtrado y el patrón de drotaverina se muestran en las Figs. 2 y 3, respectivamente. Como se muestra en la Figura 2, los picos y valles del espectro UV del filtrado, coinciden estrechamente con el espectro UV del patrón de drotaverina en la Figura 3. Esto confirma que se libera drotaverina en la solución del complejo de drotaverina-ácido tánico tras la adición de polietilenglicol.

Ejemplo 3

Preparación de un complejo de alcaloide-polifenol resistente a la desviación y/o al abuso

50 El HCl de papaverina, un alcaloide del opio que se utiliza principalmente en el tratamiento de espasmo visceral, vasoespasmos (especialmente los que implican el corazón y el cerebro), y de vez en cuando en el tratamiento de la disfunción eréctil, se seleccionó como modelo alcaloide para su uso en la preparación de la presente composición que presenta propiedades de resistencia a la desviación y/o al abuso. 100 ml del 2 % en peso de solución de HCl de papaverina se mezcló con volúmenes predeterminados del 10 % en peso de una solución de ácido tánico y el 15 % en peso de una solución de PEG para producir una relación en peso de HCl de papaverina/ácido tánico/PEG de aproximadamente 1,0:1,0:15,5.

60 La solución resultante se mezcló durante aproximadamente 20 minutos y a continuación se secó a 50 °C en un termostato durante aproximadamente 60 horas para producir la papaverina/ácido tánico/PEG en forma seca. La papaverina/ácido tánico/PEG se homogeneizó para producir un nuevo IFA de HCl de papaverina modificada de la presente invención con propiedades de resistencia a la desviación y/o al abuso. Los componentes de la presente composición y sus cantidades respectivas se enumeran a continuación en la Tabla 1.

65

Tabla 1

<u>Ingrediente:</u>	<u>Cantidad (g):</u>
HCl de papaverina	2,0
Ácido tánico	2,0
PEG	30,0

5 Mediante técnicas tradicionales de preparación y de formulación de comprimidos, se formuló la papaverina/ácido tánico/PEG en comprimidos con un peso de unos 0,4 g utilizando excipientes farmacéuticos convencionales tales como celulosa, dióxido de silicio, talco, y almidón, incluyendo el 0,5 % en peso (base seca) de cada uno de polisorbato-80 y lauril sulfato de sodio (SDS).

10 Un comprimido que contiene una composición de la presente invención en forma de papaverina/ácido tánico/PEG se puso en 100 ml de solución de HCl 0,1 M. La disolución del comprimido se investigó en condiciones similares al entorno en el estómago. Las muestras de la solución se tomaron a intervalos de tiempo de 1 minuto, 3 minutos, 5 minutos, 7 minutos, 9 minutos, 11 minutos, 13 minutos, 15 minutos, 17 minutos, y 19 minutos después de la disolución completa del comprimido. Se observó el tiempo de disolución de la presente composición que contiene la papaverina modificada para que sea compatible con los tiempos de disolución requeridos para las formas orales
15 acabadas.

20 Las muestras en solución se analizaron usando un espectrofotómetro UV y se comparan con un espectro UV del alcaloide puro (es decir, la papaverina) en solución de HCl 0,1 M. Los espectros UV de la disolución del comprimido y el patrón de la papaverina se muestran en las Figs. 4 y 5, respectivamente. Como se muestra en la Figura 4, los picos y valles del espectro UV de la solución que contiene el comprimido disuelto coincide con el espectro UV del patrón de papaverina en la Figura 5 con cada muestra sucesiva, indicando así una mayor liberación de papaverina con el tiempo. La comparación de los espectros UV muestra la liberación completa de la papaverina de la papaverina/ácido tánico/PEG en la solución.

25 Ejemplo 4

Preparación de un complejo de alcaloide-polifenol resistente a la desviación y/o al abuso

30 La aminofilina, una combinación de fármacos broncodilatadores que contiene el alcaloide teofilina, y etilendiamina en una relación 2:1, se seleccionó como alcaloide modelo para su uso en la preparación de las presentes composiciones que presentan propiedades de resistencia a la desviación y/o al abuso. 100 ml del 2,4 % en peso de una solución acuosa de aminofilina se mezcló con volúmenes predeterminados del 13 % en peso de una solución acuosa de ácido tánico y el 20 % en peso de una solución acuosa de PEG para producir una relación en peso de aminofilina/ácido tánico/PEG de aproximadamente 1,0:1,0: 7,0.

35 La solución resultante se mezcló durante aproximadamente 20 minutos y a continuación se secó a 60 °C en un termostato durante aproximadamente 60 horas para producir aminofilina/ácido tánico/PEG en forma seca. La aminofilina/ácido tánico/PEG se homogeneizó para producir un nuevo IFA de aminofilina modificada de la presente invención con propiedades de resistencia a la desviación y/o al abuso. Los componentes de la composición y sus
40 cantidades respectivas se enumeran a continuación en la Tabla 2.

Tabla 2

<u>Ingrediente:</u>	<u>Cantidad (g):</u>
Aminofilina	2,4
Ácido tánico	2,4
PEG	16,8

45 Mediante técnicas tradicionales de preparación y de formulación de comprimidos, la aminofilina/ácido tánico/PEG se formuló en comprimidos con un peso de unos 0,4 g utilizando excipientes farmacéuticos convencionales tales como celulosa, dióxido de silicio, talco, y almidón, incluyendo el 0,5 % en peso (base seca) de cada uno de polisorbato-80 y lauril sulfato de sodio (SDS).

50 Un comprimido que contiene una composición de la presente invención en forma de aminofilina/ácido tánico/PEG se puso en 100 ml de solución de HCl 0,1 M. La disolución del comprimido se investigó en condiciones similares al entorno en el estómago. Las muestras de la solución se tomaron a intervalos de tiempo de 1 minuto, 3 minutos, 5 minutos, 7 minutos, 9 minutos, 11 minutos, 13 minutos, 15 minutos, 17 minutos, y 19 minutos después de la disolución completa del comprimido. Se observó que el tiempo de disolución de la presente composición que
55 contiene la aminofilina modificada era compatible con los tiempos de disolución requeridos para las formas orales acabadas.

Las muestras en solución se analizaron usando un espectrofotómetro UV y se comparan con un espectro UV del alcaloide puro (es decir, aminofilina) en solución de HCl 0,1 M. Los espectros UV de la disolución del comprimido y el patrón de aminofilina se muestran en las Figs. 6 y 7, respectivamente. Como se muestra en la Figura 6, los picos y valles del espectro UV de la solución que contiene el comprimido disuelto se correspondía con el espectro UV del patrón de aminofilina en la Figura 7 con cada muestra sucesiva, indicando así una mayor liberación de la aminofilina con el tiempo. La comparación de los espectros UV muestra la liberación completa de aminofilina de la mezcla de papaverina/ácido tánico/PEG en la solución.

Ejemplo 5

Preparación de un complejo de alcaloide-polifenol resistente a la desviación y/o al abuso

El HCl de drotaverina, un alcaloide antiespasmódico estructuralmente relacionado con la papaverina, se seleccionó como alcaloide modelo para su uso en la preparación de las presentes composiciones que presentan propiedades de resistencia a la desviación y/o al abuso. 20 ml del 2,0 % en peso de una solución acuosa de drotaverina se mezcló con volúmenes predeterminados del 26 % en peso de una solución acuosa de ácido tánico y el 20 % en peso de una solución acuosa de PEG para producir una mezcla de drotaverina/ácido tánico/PEG en una relación en peso de 1:10:30.

La solución resultante se mezcló durante aproximadamente 10 minutos y a continuación se secó a 40 °C en un termostato durante aproximadamente 72 horas para producir drotaverina/ácido tánico/PEG en forma seca. La drotaverina/ácido tánico/PEG se homogeneizó para producir un nuevo IFA de HCl de drotaverina modificado de la presente invención con propiedades de resistencia a la desviación y/o al abuso. Los componentes de la composición y sus cantidades respectivas se enumeran a continuación en la Tabla 3.

Tabla 3

Ingrediente:	Cantidad (g):
Drotaverina	0,4
Ácido tánico	4,0
PEG	12,0

Mediante técnicas tradicionales de preparación y de formulación de comprimidos, se formuló la drotaverina/ácido tánico/PEG en comprimidos con un peso de unos 0,4 g utilizando excipientes farmacéuticos convencionales tales como celulosa, dióxido de silicio, talco, y almidón, incluyendo el 0,5 % en peso (base seca) de cada uno de polisorbato-80 y lauril sulfato de sodio (SDS).

Un comprimido que contiene una composición de la presente invención en forma de drotaverina/ácido tánico/PEG se puso en 100 ml de solución de HCl 0,1 M. La disolución del comprimido se investigó en condiciones similares al entorno en el estómago. Las muestras de la solución se tomaron a intervalos de tiempo de 1 minuto, 3 minutos, 5 minutos, 7 minutos, 9 minutos, 11 minutos, 13 minutos, 15 minutos, 17 minutos, y 19 minutos después de la disolución completa del comprimido. Se observó que el tiempo de disolución de la composición que contiene la presente drotaverina modificada era compatible con los tiempos de disolución requeridos para las formas orales acabadas.

Las muestras en solución se analizaron usando un espectrofotómetro UV y se comparan con un espectro UV de alcaloide puro (es decir, drotaverina) en solución de HCl 0,1 M. Los espectros UV de la disolución del comprimido y el patrón de drotaverina se muestran en las Figs. 8 y 3, respectivamente. Como se muestra en la Figura 8, los picos y valles del espectro UV de la solución que contiene el comprimido disuelto se correspondía con el espectro UV del patrón de drotaverina en la Figura 3 con cada muestra sucesiva, indicando así una mayor liberación de drotaverina con el tiempo. La comparación de los espectros UV muestra la liberación completa de drotaverina de la drotaverina/ácido tánico/PEG en la solución.

Ejemplo 6

Verificación de las propiedades de resistencia a la desviación de las presentes composiciones

Para demostrar las propiedades de resistencia a la desviación de las presentes composiciones que contienen un alcaloide, los comprimidos preparados en los Ejemplos 3 a 5 se sometieron a métodos típicos de desviación, tales como disolución en un disolvente polar tal como etanol, seguido por el incremento del pH mediante la adición de sosa cáustica, y la extracción con un disolvente polar tal como xileno. Los resultados se muestran a continuación en la Tabla 4.

Tabla 4

IFA modificado	Adición de etanol	Adición de sosa cáustica a metanol	Adición de xileno al etanol básico, mezcla
1) HCl de papaverina	Disolución completa, solución clara amarilla pálida	La solución se vuelve de color marrón rojizo con producto fino en suspensión de la auto-oxidación del ácido tánico	Se forma una emulsión verdadera, sin separación de fases
2) Aminofilina *	Disolución completa, solución clara amarilla transparente	La solución se vuelve de color marrón rojizo con producto fino en suspensión de la auto-oxidación del ácido tánico	Se forma una emulsión verdadera, sin separación de fases
3) Drotaverina HCl	Disolución completa, solución clara verde pálida	La solución se vuelve de color marrón rojizo con producto fino en suspensión de la auto-oxidación del ácido tánico	Se forma una emulsión verdadera, sin separación de fases

* La aminofilina se compone de una combinación de teofilina y etilendiamina, cada una presente en forma ácida

5 El uso de técnicas de desviación tradicionales o métodos de separación convencionales normalmente resulta en soluciones, suspensiones finas o emulsiones que no se pueden tratar fácilmente para eliminar el alcaloide. Como se muestra específicamente en la Tabla 4, los intentos de separación del IFA dan como resultado la formación de una emulsión no deseable, lo que evidencia la ausencia de separación de fases y la ausencia de aislamiento del IFA.

10 Ejemplo 7

Verificación de las propiedades de resistencia al abuso de las presentes composiciones contra el uso recreativo a través de inhalación nasal

15 Para demostrar las propiedades de resistencia al abuso de la presente composición, se prepararon diversas soluciones basadas en la aminofilina como se indica a continuación en la Tabla 5, y se administraron por vía intranasal a ratones macho (línea CBA C50 Black F1), cada uno con un peso medio de aproximadamente 30 g a 40 g.

Tabla 5

ID de la muestra	Concentración en solución acuosa (% en peso)		Relación en peso de los componentes en la formulación resistente al abuso		
	Aminofilina	Total	Aminofilina	Polietilenglicol (PM 4000 Da)	Tanino
Control-1	4,0	4,0	-	-	-
Control-2	24	24	-	-	-
Formulación 1	4,0	50	10,5	79,0	10,5
Formulación 2	4,0	50	9,5	71,5	19,0
Formulación 3	4,0	50	8,7	65,2	26,1
Formulación 4	2,0	25	9,5	71,5	19,0

25 Se administró 10 µl de cada solución experimental a un grupo correspondiente de tres ratones. Aproximadamente 3 a 5 minutos después de la administración, se extrajeron muestras de sangre de los senos retro-orbitales (sinus retroorbitalis) de los ratones, se combinaron y se centrifugó durante 10 minutos a 3000 rpm. A continuación, el suero recogido se desproteinizó con ácido tricloroacético 0,3 M a una relación de suero a ácido de aproximadamente 0,2 ml a 1,0 ml. Para completar la precipitación de proteínas, las muestras se mantuvieron en un termostato a 20 °C durante aproximadamente 20 minutos y después se filtraron a través de un filtro de acetato de celulosa de 0,45 µm. Los filtrados se analizaron para la concentración de aminofilina mediante la inyección de muestras de 20 µl en una HPLC Shimadzu LC-20AD con detector de matriz de fotodiodos (PDA) y columna Phenomenex Luna 5µ C18, 250 x 30 460 mm. Se utilizó acetonitrilo en ácido fosfórico 0,1 M como fase móvil con gradiente lineal de acetonitrilo del 1 al 50 % vol., una presión de 6,3 MPa, un caudal 0,5 ml/min, y una longitud de onda de detector de aproximadamente 272 nm.

35 Los cromatogramas de los sueros procedentes de los Controles 1 y 2 con una concentración de aminofilina del 4 % en peso y del 24 % en peso se muestran en las Figs. 9 y 10, respectivamente. Se prepararon cromatogramas similares para todas las muestras. Las áreas de los picos aminofilina que son proporcionales a su concentración en la sangre tomada del seno retro-orbital, se presentan en la Tabla 6 a continuación:

Tabla 6

ID de la muestra	Concentración de aminofilina en solución acuosa (% en peso)	Relación en peso de alcaloide/polifenol/polímero	Concentración de aminofilina en suero sanguíneo (µg/ml)
Control-1	4,0	-	19,91
Control-2	24,0	-	20,09
Formulación 1	4,0	1:1:8	6,26
Formulación 2	4,0	1:2: 8	5,87
Formulación 3	4,0	1:3: 8	3,39
Formulación 4	2,0	1:2: 8	15,20

Los resultados mostrados en la Tabla 6 para el Control 1 y el Control 2 indican que la absorción del alcaloide de la membrana mucosa nasal en el torrente sanguíneo no depende de la concentración de alcaloide durante la administración, sino que depende de las condiciones de la superficie de la membrana de la mucosa nasal.

Las propiedades de resistencia al abuso de las presentes composiciones relativas al abuso por inhalación son evidentes al comparar los resultados de las pruebas para las Formulaciones 1, 2 y 3 con los resultados del Control-1. La adición de polifenol y el polímero soluble en agua reduce significativamente la absorción del alcaloide en el torrente sanguíneo. El nivel de reducción depende de la concentración de los polifenoles en la presente composición. A una relación de alcaloide a polifenol de 1:1 (Formulación 1) la concentración de alcaloide en sangre se redujo en un factor de aproximadamente 3, mientras que a una relación de 1:3 (Formulación 3) la reducción fue de 6 veces.

La dilución de la solución administrada con agua para reducir la concentración de aminofilina del 4,0 % en peso al 2,0 % en peso (comparar la Formulación 2 a la Formulación 4) dio lugar a un fuerte incremento de la tasa de absorción. Este incremento de la tasa de absorción se atribuye a la disminución correspondiente en la concentración del polifenol. Las pruebas muestran que a medida que se incrementa la concentración de los polifenoles, más profundo es el efecto que tiene la presente composición en la prevención del abuso por inhalación. Por consiguiente, existe una fuerte correlación entre la concentración de polifenoles en la composición y el nivel de protección contra el abuso por inhalación. Puesto que el abuso por inhalación normalmente implica las formas de polvo seco de la composición, la protección contra el abuso se maximiza debido a la mayor concentración de polifenoles.

Los resultados del análisis de la concentración de alcaloide en suero sanguíneo de ratones después de la administración intranasal de una solución que contiene un alcaloide y una solución resistente a la desviación y abuso de un alcaloide, muestran que el uso de la composición de la presente invención reduce la absorción de alcaloide a través de las membranas de la mucosa nasal en al menos un factor de 5. La concentración del polifenol en la membrana mucosa presenta un mayor efecto en la determinación de la concentración de alcaloide en suero sanguíneo que la concentración de alcaloide en la dosis administrada. Los resultados indican que el efecto limitante de la absorción es más profundo cuando la composición está en forma de polvo seco. Los resultados demuestran las propiedades de resistencia al abuso de la presente composición a través de la administración nasal (por ejemplo, inhalación).

Ejemplo 8

Verificación de las propiedades de resistencia al abuso de las presentes composiciones contra el uso recreativo por sobredosis

Para demostrar las propiedades de resistencia al abuso de la presente composición, se preparó una composición acuosa que contiene el 4 % de aminofilina. La relación en peso de alcaloides:taninos:polietilenglicol (4000 Da) fue de 1:1:8.

En primer lugar se obtuvo un perfil farmacodinámico de la aminofilina tras la administración oral de la formulación preparada a ratones macho (línea CBA C50 Black F1), cada uno con un peso promedio de aproximadamente 30 g a 40 g. 50 µl de cada solución experimental descrita anteriormente se administró a un grupo correspondiente de tres ratones. Las muestras de sangre se recogieron bajo anestesia después de la decapitación. El método de preparación de la muestra de suero fue idéntico al descrito en el Ejemplo 7 con la excepción de que las muestras de sangre se tomaron durante la fase de absorción del estómago (5 y 10 minutos después de la administración), la fase de absorción del duodeno (20 y 30 minutos), la fase de absorción del intestino superior y medio (1 y 2 horas después de la administración), y la fase de absorción del intestino medio y distal (4 y 6 horas después de la administración). Los resultados se muestran en la FIG. 11.

Los resultados muestran que se detecta la aminofilina en solo 5 minutos después de la administración oral, con una concentración máxima de aminofilina obtenida después de aproximadamente 1 hora. Después de 6 horas solo se encontró trazas del alcaloide. Este es un perfil farmacodinámico clásico para un alcaloide libre que confirma la bioequivalencia de la composición de la presente invención.

5 Las siguientes soluciones se prepararon para investigar las propiedades de resistencia al abuso de la presente composición como se muestra en la Tabla 7 a continuación.

Tabla 7

ID de la muestra	Concentración de aminofilina en solución acuosa (% en peso)	Relación en peso de alcaloide/polifenol/polímero
Formulación 5	0,6	1:1:8
Formulación 6	1,1	1:1:8
Formulación 7	2,0	1:1:8
Formulación 8	4,0	1:1:8

10 Las formulaciones preparadas se administraron a ratones por vía oral en una sola dosis de 50 µl. Las muestras de sangre se recogieron 10 y 120 minutos después de la administración y se prepararon y analizaron siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 7. Los resultados se muestran a continuación en la Tabla 8.

15

Tabla 8

ID de la muestra	Concentración de aminofilina en suero sanguíneo (µg/ml)	
	10 minutos	120 min
Formulación 5	5,77	1,20
Formulación 6	8,28	4,79
Formulación 7	9,40	14,57
Formulación 8	8,94	19,67

20 Los resultados indican claramente las propiedades de resistencia al abuso de la presente invención. A medida que el nivel de dosis alcaloide se incrementa, el nivel de alcaloide en la sangre no se incrementa proporcionalmente durante la fase de absorción del estómago (véanse los puntos de datos en círculo de la FIG. 12) dentro de todo el intervalo de niveles de dosificación. También se observó el mismo efecto, aunque no tan pronunciado, para las dosis más altas durante la fase de absorción en el intestino superior (véanse los puntos de datos cuadrados de la FIG. 12). Se observa que el efecto menos pronunciado observado durante la fase de absorción en el intestino superior puede estar relacionado con las diferencias entre el volumen y la velocidad de dilución del intestino y el estómago, que afectan a la concentración real tanto del alcaloide como del polifenol.

25 Es importante mencionar que el incremento de la absorción de la Formulación 8 sobre la Formulación 7 no era proporcional al incremento de la dosis de alcaloide. El nivel de dosis se incrementó dos veces, pero la velocidad de absorción solo se incrementó un 30 %. Los datos indican que a bajos niveles de dosificación la presente composición se comporta de forma similar a un medicamento típico que contiene alcaloide, y a altos niveles de dosis la absorción se ve comprometida.

30 Los resultados del análisis de la concentración de alcaloide en sangre de ratones después de la administración oral de una solución que contiene alcaloide y una solución resistentes a la desviación y al abuso de un alcaloide, mostraron que el uso de la composición de la presente invención reduce significativamente la absorción de alcaloide a través de las membranas del estómago. Los resultados también mostraron que este efecto es más profundo a medida que la absorción del alcaloide se incrementa progresivamente. Los resultados apoyan las propiedades de resistencia al abuso de la presente composición por medio de sobredosis.

35

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende:
- 5 (a) al menos un alcaloide presente en una forma ácida;
 (b) al menos un polifenol capaz de acoplarse a la forma ácida del alcaloide para formar un complejo, siendo dicho complejo resistente a la separación por métodos de separación convencionales; y
 (c) al menos un polímero soluble en agua capaz de acoplarse al polifenol para liberar de este modo el alcaloide del complejo.
- 10 2. La composición de la reivindicación 1, en la que el polifenol es capaz de experimentar auto-oxidación y formar una suspensión de partículas finas en presencia del alcaloide tras la exposición a un aumento del pH.
- 15 3. La composición de las reivindicaciones 1 o 2, en la que la suma de las cantidades de polifenol y polímero soluble en agua supera la cantidad del alcaloide.
4. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la relación en peso de (a):(b):(c) está en el intervalo de aproximadamente 1:1-10:1-30.
- 20 5. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la relación en peso es de aproximadamente 1:1-3:5-10.
6. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el alcaloide es una molécula orgánica nitrogenada o un precursor de la misma, que tiene una base que contiene nitrógeno.
- 25 7. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el alcaloide se selecciona del grupo que consiste en opiáceos, efedrina, pseudoefedrina, fenilpropanol amina y combinaciones de los mismos.
- 30 8. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el alcaloide es natural, sintético, semisintético o combinaciones de los mismos.
9. La composición de la reivindicación 7, en la que los opiáceos se seleccionan del grupo que consiste en oxicodona, morfina, hidrocodona, oximorfona y combinaciones de los mismos.
- 35 10. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que el polifenol se selecciona del grupo que consiste en taninos hidrolizables, fenilpropanoides, compuestos que tienen al menos un subcomponente fenólico seleccionado del grupo que consiste en fenoles, pirocatecoles, pirogaloles, resorcinol, floroglucinol e hidroquinona, y combinaciones de los mismos.
- 40 11. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que el polifenol es astringente.
12. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que el polifenol es natural, sintético, semisintético o combinaciones de los mismos.
- 45 13. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la que el polifenol se selecciona del grupo que consiste en taninos, ácido tánico, ácido gálico y combinaciones de los mismos.
14. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que el polímero soluble en agua se selecciona del grupo que consiste en óxidos de polialquileno, polivinilpirrolidona y combinaciones de los mismos.
- 50 15. La composición de la reivindicación 14, en la que el óxido de polialquileno es polietilenglicol y el polietilenglicol tiene un peso molecular de aproximadamente 400 Da a 400.000 Da.
16. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en la que está presente al menos un alcaloide en cantidades terapéuticamente eficaces, y en donde dicha composición comprende además un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 55 17. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, que comprende además al menos un aditivo seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos, compuestos formadores de geles y combinaciones de los mismos.
- 60 18. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 en forma de comprimidos, cápsulas blandas, cápsulas duras, geles y formulaciones líquidas.
- 65 19. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en la que el polímero soluble en agua se une preferentemente al polifenol en un ambiente ácido o ligeramente básico.

20. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para su uso en la prevención del desvío y/o del abuso de un alcaloide.