

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 619 574**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16	(2006.01)
A61K 9/20	(2006.01)
A61K 9/50	(2006.01)
A61K 31/485	(2006.01)
A61P 25/04	(2006.01)
A61K 45/06	(2006.01)
A61K 9/28	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.03.2013 PCT/IB2013/000444**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.09.2013 WO2013128276**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.03.2013 E 13713496 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.01.2017 EP 2819653**

54 Título: **Formulaciones de liberación inmediata resistentes a la manipulación**

30 Prioridad:

02.03.2012 US 201261606156 P
08.11.2012 US 201261724141 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.06.2017

73 Titular/es:

RHODES PHARMACEUTICALS L.P. (100.0%)
498 Washington Street
Coventry, Rhode Island 02816, US

72 Inventor/es:

ADJEI, AKWETE, L.;
CHEN, SIBAO;
KUPPER, ROBERT, JOE y
MANCINELLI, VINCENT

74 Agente/Representante:

MIR PLAJA, Mireia

ES 2 619 574 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

Formulaciones de liberación inmediata resistentes a la manipulación

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al campo de las formas de dosificación farmacéuticas que son resistentes a la manipulación y al abuso.

Antecedentes

10 Los productos farmacéuticos son a veces objeto de abuso. Por ejemplo, una dosis particular de agonista opioide puede ser más potente cuando se administra por vía parenteral en comparación con la misma dosis administrada por vía oral. Algunas formulaciones pueden manipularse para proporcionar el agonista opioide contenido en las mismas para su uso ilícito. Las formulaciones de agonistas opioides que tienen por objeto su uso oral son a veces trituradas o sometidas a extracción con disolventes (p. ej., etanol) por los toxicómanos para proporcionar el opioide contenido en las mismas para su uso no prescrito ilícito (p. ej., la administración nasal o parenteral).

15 Previamente ha habido intentos en la técnica de controlar el abuso potencial asociado a los analgésicos opioides de liberación inmediata. Por ejemplo, la combinación de pentazocina y naloxona se ha utilizado en comprimidos disponibles en los Estados Unidos, disponible en el mercado como Talwin® Nx de Sanofi-Winthrop. Talwin® Nx contiene hidrocloreto de pentazocina equivalente a 50 mg de base y hidrocloreto de naloxona equivalente a 0,5 mg de base. Talwin® Nx está indicado para el alivio del dolor moderado a grave. La cantidad de naloxona presente en esta combinación tiene baja actividad cuando se toma por vía oral e interfiere mínimamente con la acción farmacológica de la pentazocina. Sin embargo, esta cantidad de naloxona por vía parenteral tiene una profunda acción antagonista a los analgésicos narcóticos. Por tanto, la inclusión de naloxona pretende frenar una forma de mal uso de la pentazocina oral que se produce cuando la forma de dosificación se solubiliza y se inyecta. Por tanto, esta dosificación tiene un potencial menor para el mal uso parenteral que las formulaciones orales anteriores de pentazocina. Una terapia de combinación fija que comprende tilidina (50 mg) y naloxona (4 mg) ha estado disponible en Alemania para el tratamiento del dolor grave desde 1978 (Valoron® N, Goedecke). El fundamento para la combinación de estos fármacos es el alivio eficaz del dolor y la prevención de la adicción a tilidina a través de antagonismos inducidos por naloxona en el receptor de morfina. En 1991 se introdujo una combinación fija de buprenorfina y naloxona en Nueva Zelanda (Temgesic® Nx, Reckitt & Colman) para el tratamiento del dolor.

20 El documento WO 2010/066034 A1 describe una formulación de fármaco oral para la reducción del potencial de abuso que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un fármaco narcótico, en donde el fármaco narcótico tiene una estructura química que incluye al menos una amina protonada con carga positiva y un agente alcalinizante para reducir la solubilidad del fármaco narcótico en una solución no ácida.

25 Aslani et al. (*J. Microencapsulation*, 1996, Vol. 13, n.º 5, 601-614) analiza el efecto de las condiciones de gelificación y los medios de disolución sobre la liberación de paracetamol desde perlas de gel de alginato.

30 El documento US 2008/0152595 A1 describe un compuesto farmacéutico terapéutico que tiene al menos dos subunidades aisladas de liberación inmediata, que comprende (a) una primera subunidad aislada de liberación inmediata que comprende una mezcla de un polímero formador de gel; un irritante de los tejidos nasales y un disgregante y (b) una segunda subunidad aislada de liberación inmediata que comprende un analgésico opioide.

35 El documento WO 2010/069050 A1 describe una composición sólida para la administración oral de al menos un agente farmacéuticamente activo, que comprende una primera capa que comprende una primera población de micropartículas de liberación controlada que tiene un agente farmacéuticamente activo dispuesto en la misma, una segunda capa que comprende un agente farmacéuticamente activo dispuesto en la misma y un material superabsorbente dispuesto dentro de la primera capa, la segunda capa o tanto la primera capa como la segunda capa. Se afirma que (i) cuando la composición está intacta y se expone a un ambiente acuoso, el agente farmacéuticamente activo dispuesto en la segunda capa se libera inicialmente a una velocidad más rápida que el agente farmacéuticamente activo dispuesto en la primera capa y (ii) cuando la composición se tritura y se expone a un ambiente acuoso, el material superabsorbente se hincha para crear un gel duro que atrapa las micropartículas, con lo cual el gel duro, las micropartículas o tanto el gel duro como las micropartículas proporcionan una liberación controlada de al menos el agente farmacéuticamente activo dispuesto dentro de las micropartículas.

40 Existe una necesidad en la técnica de una forma de dosificación de liberación inmediata que contenga un fármaco susceptible de abuso que sea resistente al abuso parenteral y nasal. En el caso de los analgésicos opioides, existe una necesidad de una formulación de liberación inmediata resistente a la manipulación que no se base solamente en la inclusión de un antagonista en la formulación para impedir el abuso parenteral y nasal.

Compendio de la invención

45 Es un objeto de ciertas realizaciones de la presente invención proporcionar una forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata que comprenda un agente activo (p. ej., un analgésico opioide) que sea resistente a la

manipulación.

Es un objeto de ciertas realizaciones de la presente invención proporcionar una forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata que comprenda un agente activo (p. ej., un analgésico opioide) que sea objeto de menos abuso parenteral que otras formas de dosificación.

- 5 Es un objeto de ciertas realizaciones de la presente invención proporcionar una forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata que comprenda un agente activo (p. ej., un analgésico opioide) que sea objeto de menos abuso intranasal que otras formas de dosificación.

10 Es un objeto adicional de ciertas realizaciones de la presente invención proporcionar una forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata que comprenda un agente activo (p. ej., un analgésico opioide) que sea objeto de menos desvío que otras formas de dosificación.

Es un objeto adicional de ciertas realizaciones de la presente invención tratar una enfermedad o afección (p. ej., dolor) en pacientes humanos mediante la administración de una forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata como se describe en la presente memoria a un paciente que lo necesite.

- 15 Es un objeto adicional de ciertas realizaciones de la presente invención proporcionar un método de tratamiento del dolor en pacientes humanos con una forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata que comprenda un analgésico opioide reduciendo al mismo tiempo el potencial de abuso de la forma de dosificación.

Es un objeto adicional de ciertas realizaciones de la presente invención proporcionar un método de fabricación de una forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata de un agente activo (p. ej., un analgésico opioide) como se describe en la presente memoria.

- 20 Es un objeto adicional de ciertas realizaciones de la presente invención proporcionar un uso de un medicamento (p. ej., un analgésico opioide) en la fabricación de una forma de dosificación resistente a la manipulación como se describe en la presente memoria para el tratamiento de una patología (p. ej., dolor).

25 Los objetos anteriores de la presente invención y otros pueden conseguirse por la presente invención, que en ciertas realizaciones se refiere a una forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata que comprende una pluralidad de partículas, comprendiendo cada partícula (i) un agente activo y (ii) un material que es sensible al pH ácido; en donde la pluralidad de partículas se dispersa en una matriz que comprende un agente gelificante seleccionado del grupo que consiste en almidón pregelatinizado, hidroxietilcelulosa, goma guar, goma de xantano, alginato, carragenina y mezclas de los mismos y en donde la forma de dosificación libera al menos aproximadamente el 70 % del agente activo a los 45 minutos como se mide por disolución in vitro en un Aparato USP 2 (paleta) a 50 rpm en 500 ml de HCl 0,1 N a 37 °C.

30 En ciertas realizaciones, el material que es sensible al pH ácido es menos soluble en un intervalo de pH de entre aproximadamente 6 y aproximadamente 8,5 que un intervalo de pH de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5.

35 En ciertas realizaciones, la pluralidad de partículas se dispersa en la matriz y se comprime en un comprimido o se contiene dentro de una cápsula farmacéuticamente aceptable. La matriz puede contener al menos uno de un disgregante o una carga.

40 En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral sólida descrita en la presente memoria libera al menos aproximadamente el 70 % en peso o al menos aproximadamente el 75 % en peso o al menos aproximadamente el 80 % en peso o al menos aproximadamente el 85 % en peso o al menos aproximadamente el 90 % en peso o al menos aproximadamente el 95 % en peso del fármaco (p. ej., agonista opioide) a los 45 minutos como se mide por disolución in vitro en un Aparato USP 2 (paleta) a 50 rpm en 500 ml de HCl 0,1 N a 37 °C.

45 En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral sólida descrita en la presente memoria libera al menos aproximadamente el 85 % en peso, al menos aproximadamente el 90 % en peso o al menos aproximadamente el 95 % en peso o al menos aproximadamente el 98 % en peso del fármaco (p. ej., agonista opioide) a los 60 minutos como se mide por disolución in vitro en un Aparato USP 2 (paleta) a 50 rpm en 500 ml de HCl 0,1 N a 37 °C.

En otras realizaciones, la viscosidad resultante de la mezcla de una dosis unitaria de la forma de dosificación con de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 ml de agua destilada evita o reduce la capacidad del fármaco (p. ej., agonista opioide) de ser aspirado en una jeringuilla o de ser absorbido de forma sistémica, cuando se administra por vía parenteral o nasal.

- 50 En realizaciones con un primer y un segundo agente activo, la viscosidad resultante de la mezcla de una dosis unitaria de la forma de dosificación con de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 ml de agua destilada evita o reduce la capacidad del primer agente activo, del segundo agente activo o de ambos agentes de ser aspirados en una jeringuilla o de ser absorbidos de forma sistémica, cuando se administran por vía parenteral o nasal.

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a una forma de dosificación oral sólida de liberación

- 5 inmediata que comprende una pluralidad de partículas, comprendiendo cada partícula (i) un agonista opioide y (ii) un material que es sensible al pH ácido; en donde la pluralidad de partículas se dispersa en una matriz que comprende (i) un agente gelificante seleccionado del grupo que consiste en almidón pregelatinizado, hidroxietilcelulosa, goma guar, goma de xantano, alginato, carragenina y mezclas de los mismos y (ii) un disgregante opcional; en donde la forma de dosificación libera al menos aproximadamente el 70 % del agonista opioide a los 45 minutos como se mide por disolución in vitro en un Aparato USP 2 (paleta) a 50 rpm en 500 ml de HCl 0,1 N a 37 °C y en donde la viscosidad de la forma de dosificación mezclada con de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 ml de agua destilada evita o reduce la capacidad del agonista opioide de ser aspirado en una jeringuilla o de ser absorbido de forma sistémica, cuando se administra por vía parenteral o nasal.
- 10 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a formas de dosificación orales sólidas de liberación inmediata como se describen en la presente memoria que comprenden más de un agente activo. A modo de ejemplo, una forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata de este tipo puede comprender una pluralidad de partículas, comprendiendo cada partícula (i) un núcleo que comprende un primer agente activo; (ii) un recubrimiento que comprende un segundo agente activo aplicado en capas sobre el núcleo y (iii) un material que es sensible al pH ácido aplicado en capas sobre el núcleo recubierto; en donde la forma de dosificación libera al menos aproximadamente el 70 % del primer agente activo, del segundo agente activo o de ambos agentes activos, a los 45 minutos como se mide por disolución in vitro en un Aparato USP 2 (paleta) a 50 rpm en 500 ml de HCl 0,1 N a 37 °C. Las combinaciones de agentes activos consideradas incluyen, pero no se limitan a, analgésicos opioides y analgésicos no opioides. Las combinaciones de ejemplo incluyen oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y acetaminofeno; oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aspirina; oxycodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma e ibuprofeno; hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y acetaminofeno e hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma e ibuprofeno.
- 15 20 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a una forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata que comprende una pluralidad de partículas, comprendiendo cada partícula (i) un agonista opioide y (ii) un material que es sensible al pH ácido; en donde la pluralidad de partículas se dispersa en una matriz que comprende un agente gelificante seleccionado del grupo que consiste en almidón pregelatinizado, hidroxietilcelulosa, goma guar, goma de xantano, alginato, carragenina y mezclas de los mismos y un disgregante; en donde la forma de dosificación libera al menos aproximadamente el 70 % del agonista opioide a de los 45 minutos como se mide por disolución in vitro en un Aparato USP 2 (paleta) a 50 rpm en 500 ml de HCl 0,1 N a 37 °C; y en donde la viscosidad de la forma de dosificación mezclada con de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 ml de agua destilada evita que el agonista opioide se absorba de forma sistémica o reduce la capacidad del agonista opioide de ser absorbido de forma sistémica, cuando se administra por vía parenteral o nasal.
- 25 30 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a una forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata que comprende una pluralidad de partículas, comprendiendo cada partícula (i) un núcleo que comprende un primer agente activo (p. ej., un analgésico no opioide tal como acetaminofeno, ibuprofeno o aspirina); (ii) un recubrimiento que comprende un segundo agente activo (p. ej., un agonista opioide, tal como oxycodona, hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas) aplicado en capas sobre el núcleo y (iii) un material que es sensible al pH ácido aplicado en capas sobre el núcleo recubierto; en donde la pluralidad de partículas se dispersa en una matriz que comprende un agente gelificante seleccionado del grupo que consiste en almidón pregelatinizado, hidroxietilcelulosa, goma guar, goma de xantano, alginato, carragenina y mezclas de los mismos y un disgregante; en donde la forma de dosificación libera al menos aproximadamente el 70 % del agonista opioide a los 45 minutos como se mide por disolución in vitro en un Aparato USP 2 (paleta) a 50 rpm en 500 ml de HCl 0,1 N a 37 °C; y en donde la viscosidad de la forma de dosificación mezclada con de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 ml de agua destilada evita que el agonista opioide se absorba de forma sistémica o reduce la capacidad del agonista opioide de ser absorbido de forma sistémica, cuando se administra por vía parenteral o nasal.
- 35 40 45 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a un proceso para preparar una forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata que comprende (i) preparar una pluralidad de partículas, comprendiendo cada partícula un agente activo y un material que es sensible al pH ácido y (ii) dispersar la pluralidad de partículas en una matriz que comprende un agente gelificante seleccionado del grupo que consiste en almidón pregelatinizado, hidroxietilcelulosa, goma guar, goma de xantano, alginato, carragenina y mezclas de los mismos; en donde la forma de dosificación libera al menos aproximadamente el 70 % del agente activo a los 45 minutos como se mide por disolución in vitro en un Aparato USP 2 (paleta) a 50 rpm en 500 ml de HCl 0,1 N a 37 °C.
- 50 55 En ciertas realizaciones, la presente descripción se refiere a un proceso para preparar una forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata que comprende (i) granular un agente activo y un material que es sensible al pH ácido para obtener una granulación; (ii) comprimir la granulación en un comprimido o contener la granulación en una cápsula; en donde la forma de dosificación libera al menos aproximadamente el 70 % del agente activo a los 45 minutos, medido por disolución in vitro en un Aparato USP 2 (paleta) a 50 rpm en 500 ml de HCl 0,1 N a 37 °C.
- 60 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de una forma de dosificación como se describe en la presente memoria que libera al menos aproximadamente el 70 % en peso o al

menos aproximadamente el 75 % en peso o al menos aproximadamente el 80 % en peso o al menos aproximadamente el 85 % en peso o al menos aproximadamente el 90 % en peso o al menos aproximadamente el 95 % en peso del fármaco (p. ej., agonista opioide) a los 45 minutos como se mide por disolución in vitro en un Aparato USP 2 (paleta) a 50 rpm en 500 ml de HCl 0,1 N a 37 °C.

5 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de una forma de dosificación oral sólida como se describe en la presente memoria que libera al menos aproximadamente el 85 % en peso o al menos aproximadamente el 90 % en peso o al menos aproximadamente el 95 % en peso o al menos aproximadamente el 98 % en peso del fármaco (p. ej., agonista opioide) a los 60 minutos como se mide por disolución in vitro en un Aparato USP 2 (paleta) a 50 rpm en 500 ml de HCl 0,1 N a 37 °C.

10 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de una forma de dosificación oral sólida como se describe en la presente memoria que comprende (a) preparar una pluralidad de partículas, comprendiendo cada partícula (i) un núcleo que comprende un primer agente activo (p. ej., un analgésico no opioide); (ii) un recubrimiento que comprende un segundo agente activo (p. ej., un analgésico opioide) y (iii) un material que es sensible al pH ácido aplicado en capas sobre el núcleo recubierto; en donde la forma de dosificación libera al menos aproximadamente el 70 % del primer agente activo, del segundo agente activo o de ambos agentes activos, a los 45 minutos como se mide por disolución in vitro en un Aparato USP 2 (paleta) a 50 rpm en 500 ml de HCl 0,1 N a 37 °C.

En otras realizaciones, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de una forma de dosificación como se describe en la presente memoria en donde la viscosidad resultante de la mezcla una dosis unitaria de la forma de dosificación (triturada o sin triturar) con de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 ml de agua destilada evita o reduce la capacidad del fármaco (p. ej., agonista opioide) de ser aspirado en una jeringuilla o de ser absorbido de forma sistémica, cuando se administra por vía parenteral o nasal.

En la descripción de la presente invención, los siguientes términos han de utilizarse como se indica a continuación. Como se emplean en la presente memoria, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen referencias plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por tanto, p. ej., la referencia a "un agente activo" incluye un agente activo individual, así como una mezcla de dos o más agentes activos diferentes y la referencia a un "agente gelificante" incluye un agente gelificante individual, así como una mezcla de dos o más agentes gelificantes diferentes y similares.

30 Como se emplean en la presente memoria, las expresiones "agente activo", "principio activo", "agente farmacéutico" y "fármaco" se refieren a cualquier material que tiene por objeto producir un efecto deseado terapéutico, profiláctico o de otro tipo, aprobado o no por una agencia gubernamental para ese fin. Estos términos con respecto a los agentes específicos incluyen todas las formas farmacéuticamente activas del agente, incluyendo la forma de base libre del agente y todas las sales farmacéuticamente aceptables, complejos, estereoisómeros, formas cristalinas, cocristales, éter, ésteres, hidratos, solvatos y mezclas de los mismos, donde la forma es farmacéuticamente activa.

35 Como se emplea en la presente memoria, la expresión "terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de fármaco o a la velocidad de administración del fármaco necesaria para producir un resultado terapéutico deseado.

Como se emplea en la presente memoria, la expresión "profilácticamente eficaz" se refiere a la cantidad de fármaco o a la velocidad de administración del fármaco necesaria para producir un resultado profiláctico deseado.

40 Como se emplea en la presente memoria, el término "estereoisómeros" es un término general para todos los isómeros de moléculas individuales que difieren solo en la orientación de sus átomos en el espacio. Incluye enantiómeros e isómeros de compuestos con uno o más centros quirales que no son imágenes especulares uno de otro (diastereómeros).

45 El término "enantiómero" o "enantiomérico" se refiere a una molécula que es no superponible sobre su imagen especular y, por tanto, ópticamente activa en donde el enantiómero rota el plano de la luz polarizada en una dirección en un cierto grado y su imagen especular rota el plano de la luz polarizada en el mismo grado pero en la dirección opuesta.

La expresión "centro quiral" se refiere a un átomo de carbono al que están unidos cuatro grupos diferentes.

El término "racémico" se refiere a una mezcla de enantiómeros.

50 El término "resolución" se refiere a la separación o concentración o agotamiento de una de las dos formas enantioméricas de una molécula.

55 El término "paciente" se refiere a un sujeto, en particular un ser humano, que ha presentado una manifestación clínica de un síntoma o síntomas particulares que indican la necesidad de tratamiento, que se trata de forma preventiva o profiláctica para una afección o que se ha diagnosticado con una afección que se trata. El término "sujeto" incluye la definición del término "paciente" y no excluye a los individuos que son completamente normales en todos los aspectos o con respecto a una afección particular.

5 "Sales farmacéuticamente aceptables" incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos inorgánicos tales como hidrocloreuro, hidrobromuro, sulfato, fosfato y similares; sales de ácidos orgánicos tales como formiato, acetato, trifluoroacetato, maleato, tartrato y similares; sulfonatos tales como metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y similares; sales de aminoácidos tales como arginato, asparraginato, glutamato y similares; sales de metal tales como sal de sodio, sal de potasio, sal de cesio y similares; metales alcalinotérreos tales como sal de calcio, sal de magnesio y similares y sales de aminas orgánicas tales como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de dicitclohexilamina, sal de N,N'-dibenciletilendiamina y similares.

10 El término "ppm" como se emplea en la presente memoria significa "partes por millón". En cuanto a la 14-hidroxicodeinona, "ppm" significa partes por millón de 14-hidroxicodeinona en un producto de muestra en particular. El nivel de 14-hidroxicodeinona puede determinarse mediante cualquier método conocido en la técnica, preferiblemente mediante análisis por HPLC usando detección de UV.

La expresión "aplicado en capas" significa aplicarse como recubrimiento completo o parcial sobre un sustrato (p. ej., un núcleo inerte).

15 El término "biodisponibilidad" se define para los fines de la presente invención como el grado pertinente en que el fármaco (p. ej., oxícodona) se absorbe desde las formas de dosificación unitarias. La biodisponibilidad también se denomina ABC (es decir, área bajo la curva concentración/tiempo en plasma).

La expresión " $C_{m\acute{a}x}$ " indica la concentración plasmática máxima obtenida durante el intervalo de dosificación.

La expresión " $T_{m\acute{a}x}$ " indica el tiempo hasta la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$).

20 La expresión "población de pacientes" o "población de sujetos" o "población de sujetos sanos" significa que el análisis (o reivindicación) se refiere a los parámetros farmacocinéticos medios de al menos dos pacientes, sujetos o sujetos sanos; al menos seis pacientes, sujetos o sujetos sanos; o al menos doce pacientes, sujetos o sujetos sanos.

25 Para los fines de la presente invención, las formulaciones descritas en la presente memoria son preferiblemente proporcionales a la dosis. En las formulaciones proporcionales a la dosis, los parámetros farmacocinéticos (p. ej., ABC y $C_{m\acute{a}x}$) y/o la liberación in vitro aumentan linealmente de una concentración de dosificación a otra. Por tanto, la farmacocinética y los parámetros in vitro de una dosis particular pueden deducirse a partir de los parámetros de una dosis diferente de la misma formulación.

Breve descripción de los dibujos

30 La Figura 1 es una representación gráfica de una formulación según la presente invención.

La Figura 2 es una representación gráfica alternativa de una formulación según la presente invención.

La Figura 3 es una representación gráfica de un proceso para la preparación de una realización de la presente invención.

La Figura 4 es una representación gráfica de los resultados farmacocinéticos del Ejemplo 5.

35 La Figura 5 es una representación gráfica de los datos de disolución de la Formulación 6B del Ejemplo 8.

La Figura 6 es una representación gráfica de los datos de disolución de la Formulación 6C del Ejemplo 8.

La Figura 7 es una representación gráfica de los datos de disolución de la Formulación 7 del Ejemplo 8.

La Figura 8 es un diagrama de flujo de un proceso de fabricación para la aplicación de capas de un primer agente activo con un segundo agente activo.

40 La Figura 9 es un diagrama de flujo de un proceso de fabricación para la aplicación de capas de un material sensible al pH ácido sobre sustratos según una realización de la invención.

La Figura 10 es un diagrama de flujo de un proceso de fabricación para la preparación de un comprimido según una realización de la invención.

La Figura 11 es una representación gráfica de los datos de disolución para el Ejemplo 10.

45 Descripción detallada

Las formulaciones basadas en partículas de agentes activos han utilizado diversos materiales con el fin de controlar la liberación del agente activo después de la administración oral. Por ejemplo, las formulaciones de agentes activos basadas en polímeros pueden diseñarse para liberar el agente activo durante un período de tiempo prolongado o para dirigir la liberación del agente activo a un punto específico en el sistema gastrointestinal basándose en una

liberación diferencial dependiente del pH.

Además, se han considerado agentes gelificantes para su uso en formulaciones farmacéuticas con el fin de impedir el abuso de formas de dosificación que contienen un fármaco susceptible de abuso. Una forma de abuso es la trituración de una forma de dosificación de liberación controlada con el fin de liberar el fármaco contenido en la misma para su uso ilícito tal como la administración parenteral o por medio de la absorción a través de una superficie mucosa. Cuando una forma de dosificación que tiene un agente gelificante se tritura y después se mezcla con una solución, se obtiene una viscosidad que puede inhibir que el fármaco se aspire en una aguja, obstaculizando de este modo el abuso parenteral. De forma similar, cuando la forma de dosificación triturada se aplica a una superficie mucosa (p. ej., la cavidad nasal) la composición se gelificará tras el contacto con la humedad de la mucosa, inhibiendo de este modo la absorción.

Las formas de dosificación de liberación controlada de fármacos de abuso han recibido una atención considerable en un intento de desarrollar tecnologías resistentes a la manipulación ya que la trituración de la forma de dosificación puede liberar una cantidad de agente activo que tiene por objeto normalmente la liberación prolongada (p. ej., de 12 a 24 horas).

Las formas de dosificación de liberación inmediata son también objeto de abuso y presentan problemas de seguridad pública cuando se administran por vías distintas de la prevista. Uno de los problemas que se debe superar en la incorporación de un polímero y/o un agente gelificante en una forma de dosificación de liberación inmediata son las características de liberación controlada que un agente de este tipo puede transmitir a una forma de dosificación cuando se incluye en cantidades suficientes para inhibir la manipulación.

En ciertas situaciones, una forma de dosificación de liberación inmediata puede ser objeto de abuso sin trituración, p. ej., poniendo en contacto la forma de dosificación intacta con un líquido para disolver el agente activo contenido en la misma. Esto puede ser un problema en particular con las formas de dosificación de liberación inmediata intactas que están en forma de partículas, dada la mayor área superficial y la mayor disolución de dichas formas de dosificación.

Las formas de dosificación de liberación inmediata desempeñan un papel vital en el tratamiento de las afecciones tanto agudas como crónicas (p. ej., el tratamiento del dolor con analgésicos opioides). Por tanto, es importante proporcionar una forma de dosificación resistente a la manipulación de un fármaco susceptible de abuso que mantenga un perfil de liberación inmediata. En ciertas realizaciones, el perfil de liberación inmediata es de manera que la forma de dosificación libera al menos aproximadamente el 70 % p/p del fármaco a los 45 minutos como se mide por disolución in vitro en un Aparato USP 2 (paleta) a 50 rpm en 500 ml HCl 0,1 N o fluido gástrico simulado sin enzimas (FGS) a 37 °C. En otras realizaciones, el perfil de liberación inmediata es de manera que la forma de dosificación libera al menos aproximadamente el 70 % p/p del fármaco a los 45 minutos como se mide por disolución in vitro en un Aparato USP 1 (cestillo) a 50 rpm en 900 ml de agua destilada a 37 °C.

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a una forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata que comprende una pluralidad de partículas, comprendiendo cada partícula (i) un agente activo y (ii) un material que es sensible al pH ácido; en donde la pluralidad de partículas se dispersa en una matriz que comprende un agente gelificante seleccionado del grupo que consiste en almidón pregelatinizado, hidroxietilcelulosa, goma guar, goma de xantano, alginato, carragenina y mezclas de los mismos; y en donde la forma de dosificación libera al menos aproximadamente el 70 % del agente activo a los 45 minutos como se mide por disolución in vitro en un Aparato USP 2 (paleta) a 50 rpm en 500 ml de HCl 0,1 N o fluido gástrico simulado sin enzimas (FGS) a 37 °C. Como alternativa, dichas realizaciones pueden liberar al menos aproximadamente el 70 % p/p del fármaco a los 45 minutos como se mide por disolución in vitro en un Aparato USP 1 (cestillo) a 50 rpm en 900 ml de agua destilada a 37 °C.

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a una forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata que comprende una pluralidad de partículas, comprendiendo cada partícula (i) un agente activo susceptible de abuso (p. ej., un agonista opioide) y (ii) un material que es sensible al pH ácido; en donde la pluralidad de partículas se dispersa en una matriz que comprende (i) un agente gelificante seleccionado del grupo que consiste en almidón pregelatinizado, hidroxietilcelulosa, goma guar, goma de xantano, alginato, carragenina y mezclas de los mismos y (ii) un disgregante opcional; en donde la forma de dosificación libera al menos aproximadamente el 70 % del agente activo a los 45 minutos como se mide por disolución in vitro en un Aparato USP 2 (paleta) a 50 rpm en 500 ml de HCl 0,1 N o fluido gástrico simulado sin enzimas (FGS) a 37 °C. Como alternativa, dichas realizaciones pueden liberar al menos aproximadamente el 70 % p/p del fármaco a los 45 minutos como se mide por disolución in vitro en un Aparato USP 1 (cestillo) a 50 rpm en 900 ml de agua destilada a 37 °C.

En ciertas realizaciones, la velocidad de liberación del agente activo (p. ej., agonista opioide) es más lenta en agua en comparación con HCl 0,1 N. Por ejemplo, la cantidad de agente activo liberado en uno o más puntos temporales seleccionados de 5, 10, 15, 30, 45 o 60 minutos como se mide por disolución in vitro en un Aparato USP 2 (paleta) a 50 rpm en 500 ml de agua destilada a 37 °C es menor que la cantidad de agente activo liberado en el mismo punto o puntos temporales como se mide por disolución in vitro en un Aparato USP 1 (cestillo) a 50 rpm en 900 ml de HCl 0,1 N a 37 °C. En ciertas realizaciones, la relación de la cantidad liberada en el agua a la cantidad liberada en HCl

- 0,1 N en cada uno de los puntos temporales es de aproximadamente 1:10 a menos de 1:1; de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 9:10, de aproximadamente 3:10 a aproximadamente 4:5, o de aproximadamente 2:5 a aproximadamente 7:10 o de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 3:5. En otras realizaciones, la relación es de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 9:10, de aproximadamente 3:10 a aproximadamente 9:10, de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 9:10, de aproximadamente 7:10 a aproximadamente 9:10 o de aproximadamente 4:5 a aproximadamente 9:10. En otras realizaciones, la relación es de aproximadamente 1:10, aproximadamente 1:5, aproximadamente 3:10, aproximadamente 2:5, aproximadamente 1:2, aproximadamente 3:5, aproximadamente 7:10; aproximadamente 4:5 o aproximadamente 9:10.
- Una dosis unitaria de una forma de dosificación de liberación inmediata de la presente invención puede incluir, sin limitación, de aproximadamente 2 a aproximadamente 75 partículas; de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 partículas o de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 partículas. En otras realizaciones, una dosis unitaria de una forma de dosificación de liberación inmediata de la presente invención puede incluir, sin limitación, de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 partículas; de aproximadamente 75 a aproximadamente 350 partículas; de aproximadamente 100 a aproximadamente 300 partículas o de aproximadamente 150 a aproximadamente 250 partículas.
- Las partículas utilizadas en la presente invención pueden tener un diámetro medio de aproximadamente 0,1°mm a aproximadamente 10°mm; de aproximadamente 0,5°mm a aproximadamente 8°mm; de aproximadamente 1°mm a aproximadamente 6°mm; o de aproximadamente 2°mm a aproximadamente 4°mm.
- En ciertas realizaciones que comprenden un agente gelificante, la viscosidad de la forma de dosificación (triturada o intacta) mezclada con de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 ml de agua destilada evita o reduce la capacidad del agente activo de ser aspirado en una jeringuilla o de ser absorbido de forma sistémica, cuando se administra por vía parenteral o nasal.
- En ciertas realizaciones, con respecto a la pluralidad de partículas de la presente invención, cada partícula comprende: (i) un núcleo que comprende el agente activo y (ii) el material que es sensible al pH ácido aplicado en capas sobre el núcleo. En dichas realizaciones, el núcleo puede comprender (i) un excipiente inerte (p. ej., una esfera de azúcar) aplicado en capas con el agente activo o (ii) el agente activo dispersado en un excipiente farmacéuticamente aceptable. Como alternativa, el núcleo puede comprender el agente activo sin ningún excipiente o con el mínimo de excipiente.
- En otras realizaciones, con respecto a la pluralidad de partículas, cada partícula comprende: (i) un núcleo que comprende un excipiente inerte y (ii) un recubrimiento que comprende tanto el agente activo como el material que es sensible al pH ácido aplicado en capas sobre el núcleo.
- En realizaciones adicionales, con respecto a la pluralidad de partículas, cada partícula comprende el agente activo dispersado en el material que es sensible al pH ácido (p. ej., en forma de una mezcla o una granulación). En dicha realización, la partícula puede tener un recubrimiento opcional tal como un recubrimiento de película.
- En otras realizaciones, cada núcleo de la pluralidad de partículas puede comprender un agente activo adicional en lugar de, o además de, un excipiente inerte. Por ejemplo, un primer agente activo puede utilizarse como sustrato para el recubrimiento con un segundo agente activo sobre el mismo. El primer agente activo puede ser un principio activo farmacéutico sustancialmente puro o puede estar mezclado con un excipiente farmacéuticamente aceptable antes del recubrimiento con el segundo agente activo. El primer agente activo utilizado como un sustrato puede estar en forma de, p. ej., un polvo o gránulos. El segundo agente activo puede aplicarse al primer agente activo por cualquier medio, tal como recubrimiento por pulverización.
- En otras realizaciones, el núcleo puede comprender un primer agente activo aplicado en capas sobre un excipiente inerte y el segundo agente activo aplicado en capas sobre el mismo. Como alternativa, el primer agente activo puede dispersarse en un excipiente farmacéuticamente aceptable para formar una pluralidad de sustratos y el segundo agente activo puede aplicarse en capas sobre el mismo. Un subrecubrimiento opcional de un material de formación de película (p. ej., hidroxipropilmetilcelulosa o alcohol polivinílico) puede aplicarse en capas entre el primer y el segundo agente activo.
- En realizaciones adicionales, el núcleo puede comprender un excipiente inerte aplicado en capas con un recubrimiento que comprende una mezcla del primer agente activo y el segundo agente activo. Como alternativa, el primer agente activo y el segundo agente activo pueden dispersarse ambos en un excipiente farmacéuticamente aceptable para formar una pluralidad de sustratos y el material sensible al pH ácido puede aplicarse en capas sobre los mismos.
- El material que es sensible al pH ácido de la presente invención puede ser un polímero. En ciertas realizaciones, el polímero es soluble en un pH de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5. En otras realizaciones, el polímero es insoluble en un pH de entre aproximadamente 6 y aproximadamente 8,5. En realizaciones adicionales, el polímero es menos soluble en un intervalo de pH de entre aproximadamente 6 y aproximadamente 8,5 que en un intervalo de pH de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5.

En ciertas realizaciones, el material que es sensible al pH ácido proporciona menor disolución del activo agente (p. ej., agonista opioide) en una cantidad de disolvente utilizado normalmente para la extracción ilícita (p. ej., de 0,5 a aproximadamente 10 ml de agua) en comparación con la disolución en el sistema gástrico tras la administración. Esto puede comprobarse por disolución in vitro en un Aparato USP 2 (paleta) a 50 rpm en 500 ml de agua destilada a 37 °C y disolución in vitro en un Aparato USP 1 (cestillo) a 50 rpm en 900 ml de HCl 0,1 N a 37 °C. La relación de la cantidad liberada en el agua a la cantidad liberada en HCl 0,1 N en uno o más puntos temporales seleccionados de 5, 10, 15, 30, 45 o 60 es de aproximadamente 1:10 a menos de 1:1; de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 9:10, de aproximadamente 3:10 a aproximadamente 4:5 o de aproximadamente 2:5 a aproximadamente 7:10 o de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 3:5. En otras realizaciones, la relación es de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 9:10, de aproximadamente 3:10 a aproximadamente 9:10, de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 9:10, de aproximadamente 7:10 a aproximadamente 9:10 o de aproximadamente 4:5 a aproximadamente 9:10. En otras realizaciones, la relación es de aproximadamente 1:10, aproximadamente 1:5, aproximadamente 3:10, aproximadamente 2:5, aproximadamente 1:2, aproximadamente 3:5, aproximadamente 7:10; aproximadamente 4:5 o aproximadamente 9:10.

El polímero utilizado en la presente invención puede ser, p. ej., un poliacrilato, un polisacárido, una resina de intercambio iónico o una mezcla de los mismos.

Un ejemplo de un poliacrilato que puede utilizarse en la presente invención es un copolímero que comprende grupos amino y/o alquilamino y/o dialquilamino tal como copolímeros que comprenden metacrilato de metilo y metacrilato de dietilaminoetilo tales como el disponible en el mercado como Kollicoat Smartseal 30 D® de BASF. Otro ejemplo es un copolímero que comprende metacrilato de metilo, metacrilato de butilo y metacrilato de dimetilaminoetilo tal como el disponible en el mercado como Eudragit E 100® (gránulos) o Eudragit E PO® (polvo) de Evonik. En ciertas realizaciones, el poliacrilato se aplica a las partículas en una cantidad para proporcionar un aumento de peso de aproximadamente el 10 % (p/p) a aproximadamente el 90 % (p/p); o de aproximadamente el 20 % (p/p) a aproximadamente el 80 % (p/p); o de aproximadamente el 30 % (p/p) a aproximadamente el 70 % (p/p); o de aproximadamente el 40 % (p/p) a aproximadamente el 60 % (p/p).

Un ejemplo de un polisacárido que puede utilizarse en la presente invención es el quitosano.

Los ejemplos de resinas de intercambio iónico que pueden utilizarse en la presente invención incluyen resina de polacrilex, sal de polacrilina, sulfonato de poliestireno de sodio, resina de colestiramina o una mezcla de los mismos.

En realizaciones que comprenden un agente gelificante en la matriz, el agente gelificante puede estar en una cantidad de aproximadamente el 0,25 % a aproximadamente el 50 % (p/p) o de aproximadamente el 0,25 % a aproximadamente el 10 % (p/p) de la forma de dosificación total.

El agente gelificante utilizado en las formas de dosificación de liberación inmediata de la presente descripción puede seleccionarse entre azúcares, alcoholes derivados de azúcar (p. ej., manitol, sorbitol y similares), almidón y derivados de almidón, derivados de celulosa (p. ej., celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa), attapulgitas, bentonitas, dextrina, alginatos, carragenina, gomas (p. ej., goma de tragacanto, goma arábiga, goma guar y goma de xantano), pectina, gelatina, caolín, lecitina, silicato de magnesio y aluminio, carbómeros, carbopoles, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, óxido de polietileno, alcohol polivinílico, dióxido de silicio, curdlano, furcellerán, polvo de clara de huevo, lactoalbúmina, proteína de soja, quitosano, agentes tensioactivos, sistemas mixtos de agentes tensioactivos/humectantes, emulsionantes, otros materiales poliméricos y mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones de la presente invención, el agente gelificante es goma de xantano. En otras realizaciones de la presente descripción, el agente gelificante es pectina. La pectina o sustancias pécticas incluyen pectatos purificados o aislados y pectina natural en bruto a partir de fuentes tales como residuos de manzana, cítricos o remolacha azucarera que han sido sometidos, en caso necesario, a esterificación o desesterificación (p. ej., por medio de álcali o enzimas). Las pectinas también pueden derivar de frutas cítricas tales como lima, limón, pomelo y naranja. Según la presente invención, el agente gelificante puede seleccionarse del grupo que consiste en almidón pregelatinizado (p. ej., Swelstar® de Asahi Kasei), hidroxietilcelulosa (p. ej., Natrosol® de Ashland Inc.), goma guar (p. ej., Supercol® de Ashland Inc.), goma de xantano, alginato, carragenina y una mezcla de los mismos.

El agente gelificante se incluye preferiblemente en la forma de dosificación de manera que la viscosidad de la forma de dosificación mezclada (triturada o intacta) con de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 ml de agua destilada evita o reduce la capacidad del agente activo (p. ej., agonista opioide) de ser aspirado en una jeringuilla o de ser absorbido de forma sistémica cuando se administra por vía parenteral o nasal. La viscosidad puede ser, p. ej., de aproximadamente 10 cP a aproximadamente 100 cP; de aproximadamente 25 cP a aproximadamente 75 cP; al menos aproximadamente 20 cP; al menos aproximadamente 40 cP o al menos aproximadamente 60 cP.

En ciertas realizaciones, la cantidad en peso de agente gelificante contenido en la forma de dosificación de liberación inmediata de la presente invención no es mayor que la cantidad en peso de fármaco (p. ej., agonista opioide). En otras realizaciones, la cantidad en peso de agente gelificante contenido en las formas de dosificación de liberación inmediata de la presente invención es menor que la cantidad en peso del fármaco. En realizaciones adicionales, la cantidad en peso de agente gelificante contenido en las formas de dosificación de liberación

inmediata de la presente invención es mayor que la cantidad en peso del fármaco.

- 5 En ciertas realizaciones, las formas de dosificación de liberación inmediata de la presente invención contienen una relación de peso de agente gelificante a fármaco (p. ej., agonista opioide) de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:10; de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5; de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:3; de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:1,5; de aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 1:1; aproximadamente 1:1,25; o aproximadamente 1,25:1.
- En realizaciones que comprenden un disgregante en la matriz, el disgregante puede estar en una cantidad de aproximadamente el 0,2 % a aproximadamente el 25 % (p/p) o de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 10 % (p/p) de la forma de dosificación total.
- 10 El disgregante puede seleccionarse del grupo que consiste en carboximetilcelulosa de sodio reticulada, almidón, glicolato de sodio de almidón, polivinilpirrolidona reticulada, crospovidona y una mezcla de los mismos.
- En realizaciones que comprenden una carga en la matriz, la carga puede estar en una cantidad de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 95 % (p/p) o de aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 50 % (p/p) de la forma de dosificación total.
- 15 La carga puede ser un sacárido, p. ej., seleccionado del grupo que consiste en sacarosa, dextrosa, lactosa, fructosa, manitol, un derivado de celulosa y una mezcla de los mismos. En realizaciones particulares, la carga puede ser lactosa (p. ej., Fast Flo® de Foremost Farms) o celulosa microcristalina (p. ej., Avicel® de FMC BioPolymer).
- En ciertas realizaciones, las partículas de la forma de dosificación pueden aplicarse en capas con una capa de barrera. La capa de barrera puede incluirse, p. ej., para proporcionar estabilidad o para evitar la migración del agente activo dentro de la matriz. En realizaciones con una capa de barrera, el material y/o la cantidad de material utilizado preferiblemente no interferirán sustancialmente con el perfil de liberación del agente activo desde la forma de dosificación. El material para la capa de barrera puede ser, p. ej., un polímero acrílico, un polímero celulósico o un polímero de vinilo. Las capas de barrera preferidos de la presente invención incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, alcohol polivinílico, povidona o una mezcla de los mismos. En ciertas realizaciones, la capa de barrera se aplica a las partículas en una cantidad para proporcionar una ganancia de peso de aproximadamente el 1 % (p/p) a aproximadamente el 10 % (p/p); o de aproximadamente el 4 % (p/p) a aproximadamente el 7 % (p/p).
- 20 25
- Las formas de dosificación de la presente invención pueden incluir un agente aversivo para impedir adicionalmente el uso ilícito del agente activo contenido en la misma. El agente aversivo puede incluirse en la pluralidad de partículas, la matriz o en ambos componentes de la forma de dosificación. El agente aversivo puede ser, p. ej., un emético, un antagonista, un agente amargante, un irritante o una mezcla de los mismos.
- 30 El emético puede seleccionarse, p. ej., del grupo que consiste en metil cefalina, cefalina, hidrocloreuro de emetina, psicotrina, O-metilpsicotrina, emetamina, ipecamina, hidroipecamina, ácido ipecacúnhico y una mezcla de los mismos. En realizaciones particulares, el emético es ipecacuana.
- El antagonista puede seleccionarse, p. ej., del grupo que consiste en naltrexona, naloxona, nalmefeno, ciclazacina, levalorfan, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos.
- 35 El agente amargante puede seleccionarse, p. ej., del grupo que consiste en aceites saborizantes, productos aromáticos saborizantes, oleorresinas, extractos de plantas, extractos de hojas, extractos de flores, extractos de frutas, derivados de sacarosa, derivados de clorosacarosa, sulfato de quinina, benzoato de denatonio y una mezcla de los mismos. En ciertas realizaciones, el agente amargante es aceite de hierbabuena, aceite de menta, aceite de eucalipto, aceite de nuez moscada, pimienta de Jamaica, macis, aceite de almendras amargas, mentol o una mezcla de los mismos. En otras realizaciones, el agente amargante se extrae de una fruta seleccionada del grupo que consiste en limón, naranja, lima, pomelo y una mezcla de los mismos. En una realización particular, el agente amargante es benzoato de denatonio.
- 40 El irritante puede seleccionarse, p. ej., de un tensioactivo, capsaicina o un análogo de capsaicina. El análogo de capsaicina puede seleccionarse del grupo que consiste en resiniferatoxina, tiniatoxina, heptanoilisobutilamida, guayacilamida de heptanoilo, isobutilamida, guayacilamida, dihidrocapsaicina, octiléster de homovainillilo, vainillilamida de nonanoilo y una mezcla de los mismos.
- 45 El tensioactivo puede seleccionarse del grupo que consiste en poloxámero, un monoéster de sorbitano, un monooleato de glicerilo, lauril sulfato de sodio y una mezcla de los mismos.
- 50 En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata de la presente invención libera, p. ej., al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 75 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 85 %, al menos aproximadamente el 90 % o al menos aproximadamente el 95 % del agente activo (p. ej., agonista opioide) a los 45 minutos como se mide por disolución in vitro en un Aparato USP 2 (paleta) a 50 rpm en 500 ml de HCl 0,1 N o fluido gástrico simulado sin enzimas (FGS) a 37 °C.

5 En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata de la presente invención libera, p. ej., al menos aproximadamente el 85 %, al menos aproximadamente el 90 %, al menos aproximadamente el 95 % o al menos aproximadamente el 98 % del agente activo (p. ej., agonista opioide) a los 60 minutos como se mide por disolución in vitro en un Aparato USP 2 (paleta) a 50 rpm en 500 ml de HCl 0,1 N o fluido gástrico simulado sin enzimas (FGS) a 37 °C.

10 En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata de la presente invención libera, p. ej., al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 75 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 85 %, al menos aproximadamente el 90 % o al menos aproximadamente el 95 % del agente activo (p. ej., agonista opioide) a los 45 minutos como se mide por disolución in vitro en un Aparato USP 1 (cestillo) a 50 rpm en 900 ml de agua destilada a 37 °C.

15 En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata de la presente invención libera, p. ej., al menos aproximadamente el 85 %, al menos aproximadamente el 90 %, al menos aproximadamente el 95 % o al menos aproximadamente el 98 % del agente activo (p. ej., agonista opioide) a los 60 minutos como se mide por disolución in vitro en un Aparato USP 1 (cestillo) a 50 rpm en 900 ml de agua destilada a 37 °C.

20 En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata de la presente invención libera, p. ej., uno o más de (i) al menos aproximadamente el 15 %, al menos aproximadamente el 25 % o al menos aproximadamente el 35 % del agente activo (p. ej., agonista opioide) a los 15 minutos o (ii) al menos aproximadamente el 25 %, al menos aproximadamente el 35 % o al menos aproximadamente el 45 % del agente activo en 30 minutos como se mide por disolución in vitro en un Aparato USP 2 (paleta) a 50 rpm en 500 ml de agua destilada a 37 °C.

25 En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata de la presente invención libera, p. ej., (i) de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 70 % del agente activo (p. ej., agonista opioide) a los 15 minutos, (ii) de aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 80 % del agente activo en 30 minutos y al menos aproximadamente el 90 % del agente activo en 45 minutos como se mide por disolución in vitro en un Aparato USP 2 (paleta) a 50 rpm en 500 ml de HCl 0,1 N o fluido gástrico simulado sin enzimas (FGS) a 37 °C.

30 En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata de la presente invención libera, p. ej., uno o más de (i) al menos aproximadamente el 15 %, al menos aproximadamente el 25 % o al menos aproximadamente el 35 % del agente activo (p. ej., agonista opioide) a los 15 minutos o (ii) al menos aproximadamente el 25 %, al menos aproximadamente el 35 % o al menos aproximadamente el 45 % del agente activo en 30 minutos como se mide por disolución in vitro en un Aparato USP 1 (cestillo) a 50 rpm en 900 ml de agua destilada a 37 °C.

35 En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata de la presente invención libera, p. ej., (i) de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 70 % del agente activo (p. ej., agonista opioide) a los 15 minutos, (ii) de aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 80 % del agente activo a los 30 minutos y al menos aproximadamente el 90 % del agente activo en 45 minutos como se mide por disolución in vitro en un aparato USP 1 (cestillo) a 50 rpm en 900 ml de agua destilada a 37 °C.

La forma de dosificación de liberación inmediata de la presente invención puede estar en forma de un comprimido o contenida dentro de una cápsula farmacéuticamente aceptable.

40 En una realización particular como se representa en la Figura 1, una forma de dosificación de liberación inmediata (10) de la presente invención puede comprender una pluralidad de partículas (11), comprendiendo cada partícula (i) un agente activo (12) (p. ej., un agonista opioide) y (ii) un material que es sensible al pH ácido (13) (p. ej., quitosano, un poliacrilato o una resina de intercambio iónico); en donde la pluralidad de partículas se dispersa en una matriz (14) que comprende (i) un agente gelificante; (ii) un disgregante y (iii) una carga; en donde la forma de dosificación libera al menos aproximadamente el 85 % del agente activo a los 45 minutos como se mide por disolución in vitro en un Aparato USP 2 (paleta) a 50 rpm en 500 ml de HCl 0,1 N a 37 °C y en donde la viscosidad de la forma de dosificación mezclada con de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 ml de agua destilada evita o reduce la capacidad del agente activo de ser aspirado en una jeringuilla o de ser absorbido de forma sistémica, cuando se administra por vía parenteral o nasal.

50 En ciertas realizaciones, la recuperación del agente activo (p. ej., agonista opioide) es, p. ej., inferior a aproximadamente el 10 %, inferior a aproximadamente el 8 %, inferior a aproximadamente el 6 %, inferior a aproximadamente el 4 %, inferior a aproximadamente el 2 %, inferior a aproximadamente el 1 %, inferior a aproximadamente el 0,8 %, inferior a aproximadamente el 0,6 %, inferior a aproximadamente el 0,4 % o inferior a inferior a aproximadamente el 0,2 %, basada en un ensayo de inyectabilidad por lo que la forma de dosificación se mezcla o se tritura y se mezcla con 5 ml de disolvente y la solución resultante se aspira con una aguja de calibre 27 1/2.

55 El disolvente utilizado en el ensayo de inyectabilidad puede ser, p. ej., agua corriente, agua destilada, solución salina estéril, vinagre o etanol al 40 %. Además, durante el ensayo de inyectabilidad, el disolvente (antes o después de la mezcla con la forma de dosificación) puede estar sometido a calor de cualquier fuente tal como, p. ej., mediante el

uso de un mechero de butano.

5 En ciertas realizaciones de la presente invención, la recuperación del fármaco es, p. ej., inferior a aproximadamente el 10 %, inferior a aproximadamente el 8 %, inferior a aproximadamente el 6 %, inferior a aproximadamente el 4 %, inferior a aproximadamente el 2 %, inferior a aproximadamente el 1 %, inferior a aproximadamente el 0,8 %, inferior a aproximadamente el 0,6 %, inferior a aproximadamente el 0,4 % o inferior a inferior a aproximadamente el 0,2 %, basada en ensayos de inyectabilidad tanto calentados como sin calentar, por lo que la forma de dosificación se mezcla o se tritura y se mezcla con 5 ml de disolvente y la solución resultante se aspira con una aguja de calibre 27 1/2.

10 En ciertas realizaciones, la relación de extracción a partir de un ensayo de estabilidad sin calentar a un ensayo de estabilidad calentado es de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 5:1; de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 4:1; de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 3:1; de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 2:1; de aproximadamente 1:1,5 a aproximadamente 1,5:1; de aproximadamente 1:1,3 a aproximadamente 1,3:1 o de aproximadamente 1:1,1 a aproximadamente 1,1:1.

Agentes activos

15 En ciertas realizaciones, el agente activo utilizado en la forma de dosificación oral sólida de la presente invención se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de la ECA, hormonas adenohipofisarias, agentes bloqueantes de neuronas adrenérgicas, esteroides adrenocorticales, inhibidores de la biosíntesis de esteroides adrenocorticales, agonistas alfa adrenérgicos, antagonistas alfa adrenérgicos, agonistas selectivos alfa dos adrenérgicos, analgésicos, antipiréticos, agentes antiinflamatorios, andrógenos, anestésicos locales y generales, agentes antiadictivos, antiandrógenos, agentes antiarrítmicos, agentes antiasmáticos, agentes anticolinérgicos, agentes anticolinesterasa, anticoagulantes, agentes anti diabéticos, agentes anti diarreicos, anti diuréticos, agentes antieméticos, agentes procinéticos, agentes antiepilépticos, antiestrógenos, agentes antifúngicos, agentes antihipertensivos, agentes antimicrobianos, agentes antimigrañosos, agentes antimuscarínicos, agentes antineoplásicos, agentes antiparasitarios, agentes contra el Parkinson, agentes antiplaquetarios, antiprogéstágenos, agentes contra la esquizofrenia, agentes antitiroideos, antitusivos, agentes antivirales, antidepresivos atípicos, azaespirodecanodionas, barbitúricos, benzodiacepinas, benzotiadiazidas, agonistas beta adrenérgicos, antagonistas beta adrenérgicos, antagonistas selectivos beta uno adrenérgicos, agonistas selectivos beta dos adrenérgicos, sales biliares, agentes que afectan al volumen y a la composición de los fluidos corporales, butirofenonas, agentes que afectan a la calcificación, bloqueantes de los canales de calcio, fármacos cardiovasculares, cannabinoides, catecolaminas y fármacos simpaticomiméticos, agonistas colinérgicos, reactivadores de la colinesterasa, agentes anticonceptivos, agentes dermatológicos, difenilbutilpiperidinas, diuréticos, alcaloides del cornezuelo del centeno, estrógenos, agentes bloqueantes ganglionares, agentes estimulantes ganglionares, hidantoínas, agentes para el control de la acidez gástrica y el tratamiento de las úlceras pépticas, agentes hematopoyéticos, histaminas, antagonistas de la histamina, hormonas, antagonistas de 5-hidroxitriptamina, fármacos para el tratamiento de la hiperlipoproteinemia, hipnóticos, sedantes, agentes inmunosupresores, laxantes, metilxantinas, inhibidores de la monoaminooxidasa, agentes bloqueantes neuromusculares, nitratos orgánicos, agonistas opioides, antagonistas opioides, enzimas pancreáticas, fenotiazinas, progestágenos, prostaglandinas, agentes para el tratamiento de trastornos psiquiátricos, psicotrópicos, retinoides, bloqueantes de los canales de sodio, agentes para la espasticidad y los espasmos musculares agudos, succinimidas, testosteronas, tioxantinas, agentes trombolíticos, agentes tiroideos, antidepresivos tricíclicos, inhibidores del transporte tubular de compuestos orgánicos, fármacos que afectan a la motilidad uterina, vasodilatadores, vitaminas y mezclas de los mismos.

45 En ciertas realizaciones, el agente activo es susceptible de abuso (p. ej., un analgésico opioide, tal como un agonista opioide). En dichas realizaciones, el analgésico opioide se selecciona del grupo que consiste en alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, becitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptacina, metazocina, metadona, metopón, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, proheptacina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanilo, tilidina, tramadol, sales de farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones, el agonista opioide se selecciona del grupo que consiste en codeína, fentanilo, hidromorfona, hidrocodona, oxicodona, dihidrocodeína, dihidromorfina, morfina, tramadol, oximorfona, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos.

55 En ciertas realizaciones, el agonista opioide es oxicodona o sales farmacéuticamente aceptables de la misma en una cantidad, p. ej., de aproximadamente 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg o 30 mg.

60 En ciertas realizaciones de la presente invención, en donde el agente activo es hidrocloruro de oxicodona, se usa hidrocloruro de oxicodona que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona de menos de aproximadamente 25 ppm, menos de aproximadamente 15 ppm, menos de aproximadamente 10 ppm, menos de aproximadamente 5 ppm, menos de

aproximadamente 2 ppm, menos de aproximadamente 1 ppm, menos de aproximadamente 0,5 ppm o menos de aproximadamente 0,25 ppm.

El documento WO 2005/097801 A1, Patente de los EE.UU. N.º 7.129.248 B2 y el documento US 2006/0173029 A1, todos los cuales se incorporan en la presente memoria por referencia, describen un proceso para preparar hidrocloreto de oxicodona que tiene niveles bajos de 14-hidroxicodeinona.

En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral sólida de la presente invención comprende un agente activo que es un antagonista opioide (con o sin un agonista opioide). En dichas realizaciones, el antagonista opioide se selecciona del grupo que consiste en amifenazol, naltrexona, metilnaltrexona, naloxona, nalbufina, nalorfina, dinicotinato de nalorfina, nalmefeno, nadida, levalorfan, ciclozocina, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos.

En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral sólida de la presente invención comprende un agente activo que es un analgésico no opioide. En dichas realizaciones, el analgésico no opioide es acetaminofeno o un agente antiinflamatorio no esteroideo seleccionado del grupo que consiste en aspirina, celecoxib, ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, ketoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pramoprofeno, muprofeno, trioxaprofeno, suprofeno, aminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclóxico, indometacina, sulindaco, tolmetina, zomepiraco, tiopinaco, zidometacina, acemetacina, fentiazaco, clidanaco, oxpinaco, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, ácido tolfenámico, diflunisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam, isoxicam, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos.

En otras realizaciones, la presente invención se refiere a las formas de dosificación descritas en la presente memoria que utilizan agentes activos tales como benzodiacepinas, barbitúricos o anfetaminas, antagonistas de los mismos o combinaciones de los mismos.

Las benzodiacepinas que se usan en la presente invención pueden seleccionarse de alprazolam, bromazepam, clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, halazepam, ketazolam, lorazepam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, temazepam, triazolam y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables y sus mezclas. Los antagonistas de benzodiacepina que pueden utilizarse en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, flumazenilo y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Los barbitúricos que se usan en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butalbital, metohexital, mefobarbital, metarbital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos. Los antagonistas de barbitúricos que pueden usarse en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, anfetaminas y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Los estimulantes que se usan en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, anfetaminas, tales como anfetamina, complejo de resina de dextroanfetamina, dextroanfetamina, metanfetamina, metilfenidato y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos. Los antagonistas de estimulantes que pueden usarse en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, benzodiacepinas y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables como se describen en la presente memoria.

En realizaciones que comprenden un primer agente activo y un segundo agente activo como se describen en la presente memoria (p. ej., el primer agente activo es un sustrato para el recubrimiento con un segundo agente activo sobre el mismo), el primer agente activo puede ser un analgésico no opioide y el segundo agente activo puede ser un agonista opioide. Como alternativa, el primer agente activo puede ser un agonista opioide y el segundo agente activo puede ser un analgésico no opioide. En realizaciones particulares, el analgésico no opioide es acetaminofeno o un agente antiinflamatorio no esteroideo (p. ej., ibuprofeno, aspirina o diclofenaco) y el agonista opioide es oxicodona, hidrocodona o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas (p. ej., hidrocloreto de oxicodona o bitartrato de hidrocodona).

Las formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata de la presente invención pueden comprender, p. ej., de aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 10 mg de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; de aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 15 mg de hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; de aproximadamente 325 mg a aproximadamente 650 mg de acetaminofeno; de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 800 mg de ibuprofeno o de aproximadamente 325 mg a aproximadamente 750 mg de aspirina.

Las formulaciones específicas pueden comprender aproximadamente 2,5 mg de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 325 mg de acetaminofeno; aproximadamente 5 mg de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 325 mg de acetaminofeno; aproximadamente 7,5 mg de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 325 mg de acetaminofeno; aproximadamente 10 mg de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 325 mg de acetaminofeno; aproximadamente 7,5 mg de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 500 mg de acetaminofeno; aproximadamente 10 mg

de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 650 mg de acetaminofeno; aproximadamente 5 mg de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 500 mg de acetaminofeno; aproximadamente 2,5 mg de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 300 mg de acetaminofeno; aproximadamente 5 mg de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 300 mg de acetaminofeno; aproximadamente 7,5 mg de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 300 mg de acetaminofeno; aproximadamente 10 mg de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 400 mg de acetaminofeno; aproximadamente 2,5 mg de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 400 mg de acetaminofeno; aproximadamente 5 mg de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 400 mg de acetaminofeno; o aproximadamente 7,5 mg de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 400 mg de acetaminofeno.

Otras formulaciones pueden comprender aproximadamente 2,5 mg de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 325 mg de aspirina; aproximadamente 5 mg de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 325 mg de aspirina; aproximadamente 7,5 mg de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 325 mg de aspirina; aproximadamente 10 mg de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 325 mg de aspirina; aproximadamente 2,5 mg de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 500 mg de aspirina; aproximadamente 5 mg de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 500 mg de aspirina; aproximadamente 7,5 mg de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 500 mg de aspirina; aproximadamente 10 mg de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 500 mg de aspirina. En ciertas realizaciones, la formulación comprende aproximadamente 4,8355 mg de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y 325 mg de aspirina.

Formulaciones adicionales pueden comprender aproximadamente 5 mg de hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 500 mg de acetaminofeno; aproximadamente 10 mg de hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 660 mg de acetaminofeno; aproximadamente 7,5 mg de hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 750 mg de acetaminofeno; aproximadamente 5 mg de hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 325 mg de acetaminofeno; aproximadamente 7,5 mg de hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 325 mg de acetaminofeno; aproximadamente 10 mg de hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 325 mg de acetaminofeno; aproximadamente 7,5 mg de hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 650 mg de acetaminofeno; aproximadamente 10 mg de hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 750 mg de acetaminofeno; aproximadamente 10 mg de hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 500 mg de acetaminofeno; aproximadamente 5 mg de hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 400 mg de acetaminofeno; aproximadamente 7,5 mg de hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 400 mg de acetaminofeno; aproximadamente 10 mg de hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 400 mg de acetaminofeno.

Las formulaciones adicionales pueden comprender aproximadamente 2,5 mg de hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 200 mg de ibuprofeno; aproximadamente 5 mg de hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 200 mg de ibuprofeno; aproximadamente 7,5 mg de hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 200 mg de ibuprofeno; o aproximadamente 10 mg de hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 200 mg de ibuprofeno.

Parámetros farmacocinéticos

En realizaciones preferidas, las formulaciones de la presente invención comprenden un agonista opioide (p. ej., hidroclicloruro de oxicodona) y, preferiblemente, proporcionan un T_{máx} de aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 6 horas o de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 5 horas o de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 4 horas o de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 3 horas o de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3 horas o de aproximadamente 2,5 horas.

En realizaciones que comprenden oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p. ej., hidroclicloruro de oxicodona), la formulación proporciona preferiblemente una C_{máx} de aproximadamente 30 ng/ml a aproximadamente 50 ng/ml o de aproximadamente 35 ng/ml a aproximadamente 45 ng/ml o de aproximadamente 38 a aproximadamente 42 ng/ml basada en una dosis única de aproximadamente 15 mg a un sujeto; o una C_{máx} media de aproximadamente 30 ng/ml a aproximadamente 50 ng/ml o de aproximadamente 35 ng/ml a aproximadamente 45 ng/ml o de aproximadamente 38 a aproximadamente 38 ng/ml basada en una dosis única de aproximadamente 15 mg a una población de sujetos.

En realizaciones que comprenden oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p. ej.,

hidrocloruro de oxicodona), la formulación proporciona preferiblemente una $C_{m\acute{a}x}$ de aproximadamente 20 ng/ml a aproximadamente 35 ng/ml o de aproximadamente 22 ng/ml a aproximadamente 32 ng/ml o de aproximadamente 25 a aproximadamente 30 ng/ml basada en una dosis única de aproximadamente 10 mg a un sujeto; o una $C_{m\acute{a}x}$ media de aproximadamente 20 ng/ml a aproximadamente 35 ng/ml o de aproximadamente 22 ng/ml a aproximadamente 32 ng/ml o de aproximadamente 25 a aproximadamente 30 ng/ml basada en una dosis única de aproximadamente 10 mg a una población de sujetos.

En realizaciones que comprenden oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p. ej., hidrocloruro de oxicodona), la formulación proporciona preferiblemente una $C_{m\acute{a}x}$ de aproximadamente 8 ng/ml a aproximadamente 20 ng/ml o de aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 18 ng/ml o de aproximadamente 12 a aproximadamente 16 ng/ml basada en una dosis única de aproximadamente 5 mg a un sujeto; o una $C_{m\acute{a}x}$ media de aproximadamente 8 ng/ml a aproximadamente 20 ng/ml o de aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 18 ng/ml o de aproximadamente 12 a aproximadamente 16 ng/ml basada en una dosis única de aproximadamente 5 mg a una población de sujetos.

En realizaciones que comprenden oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p. ej., hidrocloruro de oxicodona), la formulación proporciona preferiblemente una $C_{m\acute{a}x}$ de aproximadamente 4 ng/ml a aproximadamente 12 ng/ml o de aproximadamente 5 ng/ml a aproximadamente 10 ng/ml o de aproximadamente 6 a aproximadamente 8 ng/ml basada en una dosis única de aproximadamente 2,5 mg a un sujeto; o una $C_{m\acute{a}x}$ media de aproximadamente 4 ng/ml a aproximadamente 12 ng/ml o de aproximadamente 5 ng/ml a aproximadamente 10 ng/ml o de aproximadamente 6 a aproximadamente 8 ng/ml basada en una dosis única de aproximadamente 2,5 mg a una población de sujetos.

En realizaciones que comprenden oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p. ej., hidrocloruro de oxicodona), la formulación proporciona preferiblemente una ABC_{o-t} de aproximadamente 150 ng*h/ml a aproximadamente 350 ng*h/ml o de aproximadamente 200 ng*h/ml a aproximadamente 300 ng*h/ml o de aproximadamente 225 ng*h/ml a aproximadamente 275 ng*h/ml basada en una dosis única de aproximadamente 15 mg a un sujeto; o una ABC_{o-t} media de aproximadamente 150 ng*h/ml a aproximadamente 350 ng*h/ml o de aproximadamente 200 ng*h/ml a aproximadamente 300 ng*h/ml o de aproximadamente 225 ng*h/ml a aproximadamente 275 ng*h/ml basada en una dosis única de aproximadamente 15 mg a una población de sujetos.

En realizaciones que comprenden oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p. ej., hidrocloruro de oxicodona), la formulación proporciona preferiblemente una ABC_{o-t} de aproximadamente 100 ng*h/ml a aproximadamente 300 ng*h/ml o de aproximadamente 120 ng*h/ml a aproximadamente 240 ng*h/ml o de aproximadamente 150 ng*h/ml a aproximadamente 200 ng*h/ml basada en una dosis única de aproximadamente 10 mg a un sujeto; o una ABC_{o-t} de aproximadamente 100 ng*h/ml a aproximadamente 300 ng*h/ml o de aproximadamente 120 ng*h/ml a aproximadamente 240 ng*h/ml o de aproximadamente 150 ng*h/ml a aproximadamente 200 ng*h/ml basada en una dosis única de aproximadamente 10 mg a una población de sujetos.

En realizaciones que comprenden oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p. ej., hidrocloruro de oxicodona), la formulación proporciona preferiblemente una ABC_{o-t} de aproximadamente 50 ng*h/ml a aproximadamente 150 ng*h/ml o de aproximadamente 60 ng*h/ml a aproximadamente 120 ng*h/ml o de aproximadamente 75 ng*h/ml a aproximadamente 100 ng*h/ml basada en una única dosis de aproximadamente 5 mg a un sujeto; o una ABC_{o-t} media de aproximadamente 50 ng*h/ml a aproximadamente 150 ng*h/ml o de aproximadamente 60 ng*h/ml a aproximadamente 120 ng*h/ml o de aproximadamente 75 ng*h/ml a aproximadamente 100 ng*h/ml basada en una única dosis de aproximadamente 5 mg a una población de sujetos.

En realizaciones que comprenden oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p. ej., hidrocloruro de oxicodona), la formulación proporciona preferiblemente una ABC_{o-t} de aproximadamente 20 ng*h/ml a aproximadamente 100 ng*h/ml o de aproximadamente 25 ng*h/ml a aproximadamente 75 ng*h/ml o de aproximadamente 30 ng*h/ml a aproximadamente 50 ng*h/ml basada en una dosis única de aproximadamente 2,5 mg a un sujeto; o una ABC_{o-t} media de aproximadamente 20 ng*h/ml a aproximadamente 100 ng*h/ml o de aproximadamente 25 ng*h/ml a aproximadamente 75 ng*h/ml o de aproximadamente 30 ng*h/ml a aproximadamente 50 ng*h/ml basada en una dosis única de aproximadamente 2,5 mg a una población de sujetos.

Métodos de fabricación

La presente invención también se refiere a un proceso para la preparación de las formas de dosificación sólidas orales de liberación inmediata descritas en la presente memoria. En ciertas realizaciones, el procedimiento comprende (i) preparar una pluralidad de partículas, comprendiendo cada partícula un agente activo y un material que es sensible al pH ácido y (ii) dispersar la pluralidad de partículas en una matriz que comprende un agente gelificante seleccionado del grupo que consiste en almidón pregelatinizado, hidroxietilcelulosa, goma guar, goma de xantano, alginato, carragenina y mezclas de los mismos; en donde la forma de dosificación libera al menos aproximadamente el 70 % o al menos aproximadamente el 85 % del agente activo a los 45 minutos como se mide por disolución in vitro en un Aparato USP 2 (paleta) a 50 rpm en 500 ml de HCl 0,1 N a 37 °C.

En otra realización, el proceso comprende la dispersión de una pluralidad de partículas, comprendiendo cada

partícula un agente activo y un material que es sensible al pH ácido, en una matriz que comprende un agente gelificante seleccionado del grupo que consiste en almidón pregelatinizado, hidroxietilcelulosa, guar goma, goma de xantano, alginato, carragenina y mezclas de los mismos; en donde la forma de dosificación libera al menos aproximadamente el 85 % del agente activo a los 45 minutos como se mide por disolución in vitro en un Aparato USP 1 (paleta) a 50 rpm en 500 ml de HCl 0,1 N a 37 °C.

En ciertas realizaciones, la matriz puede incluir uno o más de un disgregante o una carga.

Las partículas pueden prepararse mediante la aplicación en capas del material que es sensible al pH ácido a un núcleo que comprende el agente activo. El núcleo puede prepararse mediante la aplicación en capas de un agente activo a un excipiente inerte (p. ej., una perla de celulosa microcristalina o una esfera de azúcar) o mediante la dispersión del agente activo en un excipiente farmacéuticamente aceptable. Como alternativa, puede utilizarse un agente activo (p. ej., acetaminofeno) en lugar del excipiente con un agente activo adicional (p. ej., un agonista opioide) aplicado en capas sobre el mismo.

En otras realizaciones, las partículas pueden prepararse mediante la aplicación en capas de un recubrimiento que comprende el agente activo y el material que es sensible al pH ácido a un núcleo que comprende un excipiente inerte. En realizaciones alternativas, las partículas pueden prepararse mediante la dispersión del agente activo en el material que es sensible al pH ácido.

En realizaciones alternativas de la presente descripción, las formas de dosificación de liberación inmediata pueden prepararse (i) granulando un agente activo y un material que es sensible al pH ácido para obtener una granulación; (ii) comprimiendo la granulación en un comprimido o conteniendo la granulación en una cápsula; en donde la forma de dosificación libera al menos aproximadamente el 85 % del agente activo a los 45 minutos como se mide por disolución in vitro en un Aparato USP 1 (paleta) a 50 rpm en 500 ml de HCl 0,1 N a 37 °C.

Este proceso también puede incorporar uno o más de un agente gelificante, un disgregante o una carga. La carga puede secarse por pulverización con una solución que comprende el agente activo y el material sensible al pH ácido para obtener una composición secada por pulverización como se representa en las Figuras 2 y 3. La granulación secada por pulverización después puede granularse con el agente gelificante y el disgregante y otros excipientes antes de la compresión en una forma de dosificación unitaria como se representa adicionalmente en las Figuras 2 y 3.

Métodos de tratamiento

La presente invención se refiere adicionalmente a una forma de dosificación oral sólida de liberación como se describe en la presente memoria para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o afección en un paciente que lo necesita. En ciertas realizaciones, el paciente es tratado por dolor, diarrea o estreñimiento.

Los tipos de dolor que pueden tratarse con las formas de dosificación orales sólidas de liberación inmediata de la presente invención incluyen el dolor causado por pancreatitis, cálculos renales, dolores de cabeza, dismenorrea, dolor musculoesquelético, esguinces, dolor visceral, quistes en los ovarios, prostatitis, cistitis, cistitis intersticial, enfermedad inflamatoria del intestino, dolor postoperatorio, dolor dental, dolor postquirúrgico, migraña, neuralgia del trigémino, dolor de quemaduras y/o heridas, dolor asociado a traumatismo, dolor neuropático, neuralgia postherpética, dolor asociado a enfermedades del aparato locomotor, artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis anquilosante, patologías periarticulares, dolor oncológico, dolor de metástasis óseas, dolor por VIH o dolor por infarto de miocardio. En ciertas realizaciones, las formas sólidas de dosificación oral de liberación inmediata de la presente invención pueden usarse para tratar el dolor "intercurrente" (es decir, un dolor que aparece de repente durante cortos períodos de tiempo y no se alivia con el tratamiento normal para el dolor del paciente).

El método de tratamiento de la presente invención puede comprender la administración de la forma de dosificación oral sólida descrita en la presente memoria en combinación con otra composición farmacéutica. En ciertas realizaciones, la otra composición farmacéutica se administra para tratar la misma afección o enfermedad. En otras realizaciones, la otra composición farmacéutica se administra para el tratamiento de una afección o enfermedad diferente.

En ciertas realizaciones, el método de tratamiento de la presente invención comprende adicionalmente el control de cómo el paciente metaboliza el agente activo o cómo el paciente responde al agente activo. En ciertas realizaciones, el método de tratamiento comprende adicionalmente la alteración de la dosis de la forma de dosificación oral sólida en respuesta a dicho control. En ciertas realizaciones, se toman ciertas mediciones basales del paciente antes de la administración de la forma de dosificación oral sólida al paciente.

Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar a la comprensión de la invención y no deben interpretarse como específicamente limitantes de la invención descrita y reivindicada en la presente memoria. Dichas variaciones de la invención, incluyendo la sustitución de todos los equivalentes ahora conocidos o que se desarrollen posteriormente, que estarían dentro del ámbito de los expertos en la técnica, y los cambios en la formulación o los cambios menores en el diseño experimental, han de considerarse incluidos dentro del alcance de la invención incorporada en la presente memoria.

Ejemplos

Los ejemplos que no están comprendidos en las reivindicaciones adjuntas representan ejemplos de referencia.

Ejemplo 1

5 Las formulaciones 1A a 1O son matrices gelificantes que pueden utilizarse en la presente invención para la dispersión de partículas de agente activo que comprenden un material sensible al pH ácido. Las formulaciones se prepararon según el siguiente procedimiento general (los procedimientos pueden modificarse para usar partículas de la presente invención en lugar de naloxona):

Procedimiento:

- 10 1. Pasar los artículos n.º 1-5 (naloxona, lactosa, celulosa microcristalina (MCC), polímero gelificante y crospovidona, respectivamente) a través de un tamiz de malla 20 y cargar en un mezclador en V y mezclar durante 10 minutos.
2. Pasar el artículo n.º 6 (estearato de magnesio) a través de un tamiz de malla 30 al mezclador V anterior y mezclar durante 3 minutos.

3. Comprimir la mezcla de la etapa 2 anterior para formar comprimidos (forma redonda) a un peso objetivo de 500 mg y una dureza objetivo de 3-5 kp usando una prensa rotatoria Stokes, Fette o Killian.

15 Las Tablas 1A a 1O muestran las formulaciones de los Ejemplos 1A y 1O, respectivamente.

Tabla 1A

N.º	Ingredientes	mg/comprimido	Cantidad/lote (g)	%
1	Dihidrato de HCl de naloxona	6,10	1,83	1,220
2	Monohidrato de lactosa (Fast Flo 316)	232,58	69,77	46,515
3	MCC (Avicel pH 102)	232,58	69,77	46,515
4	N/A	0,00	0,00	0,000
5	Crospovidona	25,00	7,50	5,000
6	Estearato de magnesio	3,75	1,13	0,750
	Total	500	150	100,0

Tabla 1B

N.º	Ingredientes	mg/comprimido	Cantidad/lote (g)	%
1	Dihidrato de HCl de naloxona	6,10	1,83	1,220
2	Monohidrato de lactosa (Fast Flo 316)	230,08	69,02	46,015
3	MCC (Avicel pH 102)	230,08	69,02	46,015
4	Hidroxietilcelulosa (Natrosol -HHX)	5,00	1,50	1,000
5	Crospovidona	25,00	7,50	5,000
6	Estearato de magnesio	3,75	1,13	0,750
	Total	500	150	100,0

Tabla 1C

N.º	Ingredientes	mg/comprimido	Cantidad/lote (g)	%
1	Dihidrato de HCl de naloxona	6,10	1,83	1,220
2	Monohidrato de lactosa (Fast Flo 316)	220,08	66,02	44,015
3	MCC (Avicel pH 102)	220,08	66,02	44,015
4	Hidroxietilcelulosa (Natrosol -HHX)	25,00	7,50	5,000
5	Crospovidona	25,00	7,50	5,000
6	Estearato de magnesio	3,75	1,13	0,750
	Total	500	150	100,0

Tabla 1D

N.º	Ingredientes	mg/comprimido	Cantidad/lote (g)	%
1	Dihidrato de HCl de naloxona	6,10	1,83	1,220
2	Monohidrato de lactosa (Fast Flo 316)	215,08	64,52	43,015
3	MCC (Avicel pH 102)	215,08	64,52	43,015
4	Hidroxietilcelulosa (Natrosol -HHX)	35,00	10,50	7,000
5	Crospovidona	25,00	7,50	5,000
6	Estearato de magnesio	3,75	1,13	0,750
	Total	500	150	100,0

Tabla 1E

N.º	Ingredientes	mg/comprimido	Cantidad/lote (g)	%
1	Dihidrato de HCl de naloxona	6,10	1,83	1,220
2	Monohidrato de lactosa (Fast Flo 316)	207,58	62,27	41,515
3	MCC (Avicel pH 102)	207,58	62,27	41,515
4	Hidroxietilcelulosa (Natrosol -HHX)	50,00	15,00	10,000
5	Crospovidona	25,00	7,50	5,000
6	Estearato de magnesio	3,75	1,13	0,750
	Total	500	150	100,0

Tabla 1F

N.º	Ingredientes	mg/comprimido	Cantidad/lote (g)	%
1	Dihidrato de HCl de naloxona	6,10	1,83	1,220
2	Monohidrato de lactosa (Fast Flo 316)	182,58	54,77	36,515
3	MCC (Avicel pH 102)	182,58	54,77	36,515
4	Hidroxietilcelulosa (Natrosol -HHX)	100,00	30,00	20,000
5	Crospovidona	25,00	7,50	5,000
6	Estearato de magnesio	3,75	1,13	0,750
	Total	500	150	100,0

Tabla 1G

N.º	Ingredientes	mg/comprimido	Cantidad/lote (g)	%
1	Dihidrato de HCl de naloxona	6,10	1,83	1,220
2	Monohidrato de lactosa (Fast Flo 316)	226,33	67,90	45,265
3	MCC (Avicel pH 102)	226,33	67,90	45,265
4	Goma guar (Supercol U)	12,50	3,75	2,500
5	Crospovidona	25,00	7,50	5,000
6	Estearato de magnesio	3,75	1,13	0,750
	Total	500	150	100,0

Tabla 1H

N.º	Ingredientes	mg/comprimido	Cantidad/lote (g)	%
1	Dihidrato de HCl de naloxona	6,10	1,83	1,220
2	Monohidrato de lactosa (Fast Flo 316)	220,08	66,02	44,015
3	MCC (Avicel pH 102)	220,08	66,02	44,015
4	Goma guar (Supercol U)	25,00	7,50	5,000
5	Crospovidona	25,00	7,50	5,000
6	Estearato de magnesio	3,75	1,13	0,750
	Total	500	150	100,0

Tabla 1I

N.º	Ingredientes	mg/comprimido	Cantidad/lote (g)	%
1	Dihidrato de HCl de naloxona	6,10	1,83	1,220
2	Monohidrato de lactosa (Fast Flo 316)	207,58	62,27	41,515
3	MCC (Avicel pH 102)	207,58	62,27	41,515
4	Goma guar (Supercol U)	50,00	15,00	10,00
5	Crospovidona	25,00	7,50	5,000
6	Estearato de magnesio	3,75	1,13	0,750
	Total	500	150	100,0

Tabla 1J

N.º	Ingredientes	mg/comprimido	Cantidad/lote (g)	%
1	Dihidrato de HCl de naloxona	6,10	1,83	1,220
2	Monohidrato de lactosa (Fast Flo 316)	220,08	66,02	44,015
3	MCC (Avicel pH 102)	220,08	66,02	44,015
4	Hidroxietilcelulosa (Natrosol-HX)	25,00	7,50	5,000
5	Crospovidona	25,00	7,50	5,000
6	Estearato de magnesio	3,75	1,13	0,750
	Total	500	150	100,0

Tabla 1K

N.º	Ingredientes	mg/comprimido	Cantidad/lote (g)	%
1	Dihidrato de HCl de naloxona	6,10	1,83	1,220
2	Monohidrato de lactosa (Fast Flo 316)	207,58	62,27	41,515
3	MCC (Avicel pH 102)	207,58	62,27	41,515
4	Hidroxietilcelulosa (Natrosol-HX)	50,00	15,00	10,000
5	Crospovidona	25,00	7,50	5,000
6	Estearato de magnesio	3,75	1,13	0,750
	Total	500	150	100,0

Tabla 1L

N.º	Ingredientes	mg/comprimido	Cantidad/lote (g)	%
1	Dihidrato de HCl de naloxona	6,10	1,83	1,220
2	Monohidrato de lactosa (Fast Flo 316)	182,58	54,77	36,515
3	MCC (Avicel pH 102)	182,58	54,77	36,515
4	Hidroxietilcelulosa (Natrosol-HX)	100,00	30,00	20,000
5	Crospovidona	25,00	7,50	5,000
6	Estearato de magnesio	3,75	1,13	0,750
	Total	500	150	100,0

Tabla 1M

N.º	Ingredientes	mg/comprimido	Cantidad/lote (g)	%
1	Dihidrato de HCl de naloxona	6,10	1,83	1,220
2	Monohidrato de lactosa (Fast Flo 316)	230,08	69,02	46,015
3	MCC (Avicel pH 102)	230,08	69,02	46,015
4	Almidón pregelatinizado (Swelstar MX-1)	5,00	1,50	1,000
5	Crospovidona	25,00	7,50	5,000
6	Estearato de magnesio	3,75	1,13	0,750
	Total	500	150	100,0

Tabla 1N

N.º	Ingredientes	mg/comprimido	Cantidad/lote (g)	%
1	Dihidrato de HCl de naloxona	6,10	1,83	1,220
2	Monohidrato de lactosa (Fast Flo 316)	226,33	67,90	45,265
3	MCC (Avicel pH 102)	226,33	67,90	45,265
4	Almidón pregelatinizado (Swelstar MX-1)	12,50	3,75	2,500
5	Crospovidona	25,00	7,50	5,000
6	Estearato de magnesio	3,75	1,13	0,750
	Total	500	150	100,0

Tabla 1O

N.º	Ingredientes	mg/comprimido	Cantidad/lote (g)	%
1	Dihidrato de HCl de naloxona	6,10	1,83	1,220
2	Monohidrato de lactosa (Fast Flo 316)	220,08	66,02	44,015
3	MCC (Avicel pH 102)	220,08	66,02	44,015
4	Almidón pregelatinizado (Swelstar MX-1)	25,00	7,50	5,000
5	Crospovidona	25,00	7,50	5,000
6	Estearato de magnesio	3,75	1,13	0,750
	Total	500	150	100,0

Ejemplo 2

5 Las formulaciones 2A (microgránulos) y 2B (comprimidos) se prepararon según el siguiente procedimiento general:

Procedimiento para 2A y 2B:

1. Añadir el artículo n.º 2 (naloxona) y el artículo n.º 5 (talco) al artículo n.º 6 (agua) y mezclar durante aproximadamente 30 minutos en un recipiente de mezcla, tal como un mezclador en V.
- 10 2. Mientras todavía se agita, añadir el artículo n.º 3 (dispersión acuosa de un copolímero que comprende metacrilato de metilo y metacrilato de dietilaminoetilo (Kollicoat Smartseal 30 D)) y el artículo n.º 4 (citrato de trietilo) en la suspensión de fármaco anterior, seguir mezclando durante al menos 2 horas. Homogeneizar durante 5 minutos y tamizar a través de un tamiz de malla 200 antes de pulverizar.
- 15 3. Cargar el artículo n.º 1 (esferas de celulosa microcristalina) en un secador por pulverización (secador de lecho fluido GPCG-3). Ajustar la máquina y pulverizar la suspensión de recubrimiento de la etapa n.º 2 a aproximadamente 5-15 g/minutos.
4. Después de completar el proceso de pulverización, continuar secando las perlas o gránulos resultantes durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 40 ± 5 °C.

5. Recoger las perlas recubiertas del Ejemplo 2A después de pasar a través de tamices de malla 40 y de malla 100 de forma consecutiva para retirar conglomerados y finos.
6. Mezclar las perlas recubiertas con otros excipientes en el Ejemplo 2B (lactosa, celulosa microcristalina, polímero gelificante, crospovidona y estearato de magnesio y para formar comprimidos a un peso objetivo de 500 mg y una dureza objetivo de 3-5 kP usando una prensa rotatoria Stokes, Fette o Killian.

Las Tablas 2A y 2B muestran las formulaciones de los Ejemplos 2A y 2B, respectivamente.

Tabla 2A

Ingrediente		Líquido (g)	Sólido (g)
1	Esfera de MCC		1500
2	Dihidrato de HCl de naloxona		52
3	Kollicoat Smartseal 30 D	1000	300
4	Citrato de trietilo	45	45
5	Talco		240
6	Agua	1663	
	Solución total	3000	
		Sólidos totales:	2137

Tabla 2B

N.º	Ingredientes	mg/comprimido	%
1	Microgránulos de MCC con fármaco aplicado en capas del Ej. 2A	250,00	50,000
2	Monohidrato de lactosa (Fast Flo 316)	216,00	43,200
3	Avicel pH 102	0,00	0,000
4	Almidón pregelatinizado (Swelstar MX-1)	5,00	1,000
5	Crospovidona	25,00	5,000
6	Estearato de magnesio	3,75	0,750
	Total	500	100,0

10

La disolución se ensayó en el Ejemplo 2B en las siguientes condiciones:

Método: Aparato USP II (paleta)

Velocidad de la paleta: 75 rpm

Medio: Agua destilada o HCl 0,1 N

15

Volumen: 500 ml

Intervalos de muestreo: 5, 10, 15, 30, 45 y 60 minutos

La Tabla 2C muestra los datos de disolución del Ejemplo 2B tanto en agua como en HCl 0,1 N.

Tabla 2C

Tiempo (minutos)	Disolución de naloxona en medios (% disuelto) (n = 3)	
	Agua	HCl 0,1 N
0	0	0
5	86	54
10	91	91
15	95	100
30	98	101
45	100	102
60	101	110

Ejemplo 3

Las formulaciones 3A (microgránulos) y 3B (comprimidos) se prepararon según el siguiente procedimiento general:

5 Procedimiento para 3A y 3 B:

1. Añadir el artículo n.º 5 (talco) al artículo n.º 6 (agua) y mezclar durante aproximadamente 30 minutos en un recipiente de mezcla, tal como un mezclador en V.
2. Mientras se agita, añadir el artículo n.º 3 (dispersión acuosa de un copolímero que comprende metacrilato de metilo y metacrilato de dietilaminoetilo) y el artículo n.º 4 (citrato de trietilo) a la suspensión anterior. Continuar mezclando durante al menos 2 horas.
3. Dividir la suspensión de recubrimiento anterior en dos partes (500 ml de la Parte I y 2500 ml de la Parte II). Añadir el artículo n.º 2 (naloxona) a la Parte I y seguir mezclando.
4. Homogeneizar ambas suspensiones de recubrimiento Partes I y II durante aproximadamente 5 minutos y tamizar a través de tamiz de malla 200 antes de pulverizar.
- 15 5. Cargar el artículo n.º 1 (esferas de celulosa microcristalina) en un secador por pulverización (secador de lecho fluido GPCG-3) y ajustar la máquina con los parámetros de proceso apropiados. Pulverizar la suspensión de recubrimiento de la etapa 4 en aproximadamente 5-15 g/minutos, comenzando primero con la Parte I y después con la Parte II.
- 20 6. Después de completar el proceso de pulverización, continuar secando los gránulos durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 40 ± 5 °C.
7. Recoger las perlas recubiertas del Ejemplo 3A después de tamizar respectivamente a través tamices de malla 40 y de malla 100 para retirar los conglomerados y finos.
- 25 8. Mezclar las perlas recubiertas con otros excipientes del Ejemplo n.º 3B (lactosa, celulosa microcristalina, polímero gelificante, crospovidona y estearato de magnesio) y comprimir para hacer comprimidos a un peso objetivo de 500 mg y una dureza objetivo de aproximadamente 3-5 kp usando una prensa rotatoria Stokes, Fette o Killian.

Las Tablas 3A y 3B muestran las formulaciones de los Ejemplos 3A y 3B, respectivamente.

Tabla 3A

Ingrediente		Líquido (g)	Sólido (g)
1	Esfera de MCC		1000,0
2	Dihidrato de HCl de naloxona		35,0
3	Kollicoat Smartseal 30 D	1000	300
4	Citrato de trietilo	45	45
5	Talco		240
6	Agua	1680	
	Solución total	3000	
		Sólidos totales:	1620

Tabla 3B

N.º	Ingredientes	mg/comprimido	%	Lote n.º
1	Microgránulos de MCC con fármaco aplicado en capas del Ej. 3A	330,00	66,000	Ejemplo 3 ^a
2	Monohidrato de lactosa (Fast Flo 316)	136,00	27,200	8511071661
3	Avicel pH 102	0,00	0,000	P211823096
4	Almidón pregelatinizado (Swelstar MX-1)	5,00	1,000	9111
5	Crospovidona	25,00	5,000	54752224U0
6	Estearato de magnesio	3,75	0,750	C005160
	Total	500	100,0	

El ensayo de disolución se realizó sobre el Ejemplo 3B en las siguientes condiciones:

5 Método: Aparato USP II (paleta)

Velocidad de la paleta: 75 rpm

Medio: Agua destilada o HCl 0,1 N

Volumen: 500 ml

Intervalos de muestreo: 5, 10, 15, 30, 45 y 60 minutos

10 La Tabla 3C muestra los datos de disolución del Ejemplo 3B tanto en agua como en HCl 0,1 N.

Tabla 3C

Tiempo (minutos)	Disolución de naloxona en diferentes medios (% disuelto) (n = 3)	
	Agua	HCl 0,1 N
0	0	0
5	6	31
10	15	52
15	21	62
30	36	82
45	50	92
60	62	98

Ejemplo 4

5 La Formulación 4A (microgránulo recubierto con fármaco), 4B (microgránulos acrílicos recubiertos con Kollicoat Smartseal 30D), 4C (microgránulos acrílicos recubiertos con Eudragit E100), 4D (comprimidos) y 4E (comprimidos) se prepararon según el siguiente procedimiento general:

Procedimiento para 4A, 4B, 4C, 4D y 4E:

4A: recubrimiento de la capa de Drogas

10 Disolver el artículo n.º 3 (povidona) en el artículo n.º 4 (agua) para hacer una solución aglutinante y añadir el artículo n.º 2 (naloxona) en el aglutinante para preparar una solución de recubrimiento. Pulverizar la solución anterior de recubrimiento sobre el artículo n.º 1 (esferas de MCC) utilizando un GPCG-3. Usar los microgránulos con fármaco aplicado en capas para los siguientes ejemplos 4B y 4C para su recubrimiento adicional.

4B y 4D: microgránulos y comprimidos con capa superior de Kollicoat Smartseal 30D

1. Añadir el artículo n.º 4 (talco) al artículo n.º 5 (agua) y mezclar durante aproximadamente 30 minutos.
- 15 2. Mientras se agita, añadir los artículos n.º 2 (Kollicoat Smartseal 30D) y n.º 3 (citrato de trietilo) a la suspensión anterior y continuar mezclando durante al menos 2 horas.
3. Homogeneizar la suspensión de recubrimiento anterior durante aproximadamente 5 minutos y tamizar a través de un tamiz de malla 200 antes de la pulverización.
- 20 4. Cargar el artículo n.º 1 esfera de MCC con capas de fármaco en un secador por pulverización (secador de lecho fluido GPCG-3). Pulverizar la suspensión de recubrimiento n.º 3 a aproximadamente 5-15 g/minuto.
5. Después de completar el proceso de pulverización, continuar secando los gránulos durante aproximadamente 30 minutos a 40 ± 5 °C.
6. Recoger las perlas recubiertas del Ejemplo 4B después de tamizar secuencialmente a través de tamices de malla 40 y de malla 100 para retirar los conglomerados y finos.
- 25 7. Mezclar las perlas recubiertas con otros excipientes en el Ejemplo 4D (lactosa, celulosa microcristalina, polímero gelificante, crospovidona y estearato de magnesio) para hacer comprimidos a un peso objetivo de aproximadamente 500 mg a una dureza objetivo de aproximadamente 3-5 kp usando una prensa rotatoria Stokes, Fette o Killian.

4C y 4E: microgránulos y comprimidos con capa superior de Eudragit E 100

- 30 1. Mezclar los artículos n.º 3, 4 y 5 (IPA, acetona y agua) para hacer el sistema disolvente.
2. Añadir el artículo n.º 2 Eudragit E 100 en la mitad del sistema disolvente de la Etapa 1. Seguir mezclando hasta que se disuelva.
3. Añadir los artículos n.º 6 y n.º 7 (citrato de trietilo y talco) en la mitad restante del sistema disolvente de la Etapa n.º 1 y homogeneizar durante aproximadamente 10 minutos.

ES 2 619 574 T3

4. Añadir la suspensión de la Etapa n.º 3 a la solución de la Etapa n.º 2 y seguir mezclando. Pasar la suspensión a través de un tamiz de 0,5°mm antes de la pulverización.
5. Cargar el artículo n.º 1 (esferas de MCC con capas de fármaco) en un secador por pulverización (secador de lecho fluido GPCG-3). Pulverizar la suspensión de recubrimiento de la Etapa n.º 4 en aproximadamente 5-15 g/minutos.
6. Después de completar el proceso de pulverización, continuar secando las perlas durante aproximadamente 30 minutos a 40 ± 5 °C.
7. Recoger las perlas recubiertas del Ejemplo 4C después de pasarlas consecutivamente a través de tamices de malla 40 y de malla 100 para eliminar los conglomerados y finos.
10. 8. Mezclar las perlas recubiertas con otros excipientes en el Ejemplo 4E (lactosa, celulosa microcristalina, polímero gelificante, crospovidona y estearato de magnesio) y comprimir para formar comprimidos a un peso objetivo de aproximadamente 500 mg a una dureza objetivo de aproximadamente 3-5 kp usando una prensa rotatoria Stokes, Fette o Killian.

Las Tablas 4A a 4E muestran las formulaciones de los Ejemplos 4A a 4E, respectivamente.

15

Tabla 4A

Ingrediente		Líquido (g)	Sólido (g)
1	Esfera de MCC		1500
2	Dihidrato de HCl de naloxona		52
3	Povidona K29/30		60
4	Agua	2888	
	Solución total	3000	
		Sólidos totales:	1612

Tabla 4B

Ingrediente		Líquido (g)	Sólido (g)
1	Esfera de MCC con capas de fármaco del Ej. 4A		500
2	Kollicoat Smartseal 30 D	513	153,8
3	Citrato de trietilo	23,1	23,1
4	Talco		123
5	Agua	1003	
	Solución total	1538	
		Sólidos totales:	800

Tabla 4C

Ingrediente		Líquido (g)	Sólido (g)
1	Esfera de MCC con capas de fármaco del Ej. 4A		700
2	Eudragit E 100		176,4
3	IPA	1542,6	
4	Acetona	1028,7	
5	Agua	128,7	
6	Citrato de trietilo	35,4	35,4
7	Talco		88,2
	Solución total	3000	
		Sólidos totales:	1000

Tabla 4D

N.º	Ingredientes	mg/comprimido	%
1	Microgránulos de MCC con capas de fármaco del Ej. 4B	300,00	60,000
2	Monohidrato de lactosa (Fast Flo 316)	166,00	33,200
3	MCC (Avicel pH 102)	0,00	0,000
4	Almidón pregelatinizado (Swelstar MX-1)	5,00	1,000
5	Crospovidona	25,00	5,000
6	Estearato de magnesio	3,75	0,750
	Total	500	100,0

Tabla 4E

N.º	Ingredientes	mg/comprimido	%
1	Microgránulos de MCC con capas de fármaco del Ej. 4C	300,00	60,000
2	Monohidrato de lactosa (Fast Flo 316)	166,00	33,200
3	MCC (Avicel pH 102)	0,00	0,000
4	Almidón pregelatinizado (Swelstar MX-1)	5,00	1,000
5	Crospovidona	25,00	5,000
6	Estearato de magnesio	3,75	0,750
	Total	500	100,0

Los ensayos de disolución se realizaron sobre los Ejemplos 4D y 4E en las siguientes condiciones:

Método: Aparato USP II (paleta)

Velocidad de la paleta: 75 rpm

Medio: Agua destilada o HCl 0,1 N

Volumen: 500 ml

Intervalos de muestreo: 5, 10, 15, 30, 45 y 60 minutos

- 5 La Tabla 4F muestra los datos de disolución para el Ejemplo 4D y la Tabla 4G muestra los datos de disolución para el Ejemplo 4E.

Tabla 4F

Tiempo (minutos)	Disolución de naloxona en diferentes medios (% disuelto) (n = 3)	
	Agua	HCl 0,1 N
0	0	0
5	43	44
10	53	57
15	61	62
30	72	70
45	75	74
60	80	80

Tabla 4G

Tiempo (minutos)	Disolución de naloxona en diferentes medios (% disuelto) (n = 3)	
	Agua	HCl 0,1 N
0	0	0
5	3	21
10	9	47
15	14	64
30	26	81
45	35	82
60	40	85

10

Ejemplo 5A

Las formulaciones de Fórmula 5A (comprimido de HCl de oxycodona, USP (5 mg y 10 mg)) y 5B (comprimidos de HCl de oxycodona, USP (20 mg y 30 mg)) se prepararon según el siguiente procedimiento general:

1.: Capa de fármaco:

- 15 Se disuelven HCl de oxycodona y povidona (PVP) en agua purificada en un tanque de acero inoxidable de 50 galones (189,27 litros) usando un mezclador superior para hacer la solución de recubrimiento aplicado en capas de fármaco. La solución se aplica a las esferas de MCC usando un GPCG-60 con un inserto de 18" (45,72 cm) Wurster. Los microgránulos con capas de fármaco resultantes se tamizan usando un tamiz Sweco configurado con tamices de malla de EE.UU. 140 y de malla de EE.UU. 50.

20

2.: Polímero de recubrimiento:

Una suspensión de recubrimiento de polímero (Eudragit E PO, lauril sulfato de sodio (SLS), ácido esteárico y talco) preparada en un tanque de acero inoxidable de 100 galones (378,54 litros) usando un mezclador superior, se aplica sobre microgránulos con capas de fármaco HCl de oxycodona usando un GPCG-60 con un inserto de 18" (45,72 cm)

5 Wurster. Después de que se complete el recubrimiento de polímero, los microgránulos se tamizan usando un tamiz Sweco configurado con tamices de malla de EE.UU. 140 y de malla de EE.UU. 40.

3.: Mezcla:

10 Los microgránulos recubiertos con polímero y los excipientes (monohidrato de lactosa, crospovidona, almidón pregelatinizado (Swelstar MX-1), FD&C n.º 6 amarillo (solo dosis de 20 mg y 30 mg)) se pasan por un tamiz de malla de EE.UU. 25 a un mezclador en V de 10 pies cúbicos (283,168 litros) y se mezclan durante 10 minutos. Se pasa estearato de magnesio a través de un tamiz de malla de EE.UU. 30 al mezclador en V y se lubrica durante 3 minutos para hacer la mezcla final.

4.: Compresión:

15 La mezcla final se comprime para formar los comprimidos necesarios usando una prensa de compresión rotatoria Manesty 700.

Las Tablas 5A y 5B muestran las formulaciones para las Formulaciones 5A y 5B, respectivamente.

Tabla 5A. Fórmula 5A: Comprimido de HCl de oxycodona, USP (5-15 mg)							
N.º	Ingredientes	Porcentaje (%)	Cantidad por lote (kg)	Cantidad por comprimido (mg)			
				5 mg	7,5 mg	10 mg	15 mg
1	HCl de oxycodona, USP	2,00	2,5	5	7,5	10	15
2	Esfera de MCC (100-200 um)	34,12	42,65	85,30	127,95	170,60	255,90
3	Povidona K29/32, USP	1,36	1,70	3,40	5,10	6,80	10,20
4	Eudragit E PO	9,64	12,05	24,10	36,15	48,20	72,30
5	Lauril sulfato de sodio	0,97	1,21	2,43	3,64	4,85	7,28
6	Ácido esteárico	1,45	1,81	3,63	5,44	7,25	10,88
7	Talco	4,81	6,01	12,03	18,04	24,05	36,08
8	Monohidrato de lactosa	28,90	36,13	72,25	108,38	144,50	216,75
9	Crospovidona	15,00	18,75	37,50	56,25	75,00	112,50
10	Swelstar MX-1	1,00	1,25	2,50	3,75	5,00	7,50
11	Estearato de magnesio, NF	0,75	0,94	1,88	2,81	3,75	5,63
Peso total		100	125	250	375	500	750

Tabla 5B. Fórmula 5B: Comprimido de HCl de oxycodona, USP (20-30 mg)					
N.º	Ingredientes	Porcentaje (%)	Cantidad por lote (kg)	Cantidad por comprimido (mg)	
				20 mg	30 mg
1	HCl de oxycodona, USP	4,00	5,00	20	30
2	Esfera de MCC (100-200 µm)	32,14	40,18	160,70	241,05
3	Povidona K29/32, USP	1,29	1,61	6,45	9,68
4	Eudragit E PO	9,64	12,05	48,20	72,30
5	Lauril sulfato de sodio	0,97	1,21	4,85	7,28
6	Ácido esteárico	1,45	1,81	7,25	10,88
7	Talco	4,81	6,01	24,05	36,08
8	Monohidrato de lactosa	28,90	36,13	144,50	216,75
9	Crospovidona	15,00	18,75	75,00	112,50
10	Swelstar MX-1	1,00	1,25	5,00	7,500
11	FD&C n.º 6 amarillo	0,05	0,06	0,25	0,38
12	Estearato de magnesio, NF	0,75	0,94	3,75	5,63
Peso total		100	125	500	750

Ejemplo 5B

La disolución ensayó en la Formulación 5A (comprimidos de 15 mg) en las siguientes condiciones:

5 Método: Aparato USP II (paleta)

Velocidad de la paleta: 50 rpm

Medio: HCl 0,1 N

Volumen: 900 ml

Intervalos de muestreo: 5, 10, 15, 30, 45 y 60 minutos

10 La Tabla 5C muestra los datos de disolución de la Formulación 5A (15 mg) en HCl 0,1 N.

Tabla 5C

Descripción de la Muestra	Perfil de disolución de formulación prototipo de HCl de oxycodona, comprimidos de 15 mg en HCl 0,1 N					
	% de oxycodona disuelto					
	5	10	15	30	45	60
Comprimido 1	80	98	100	101	102	103
Comprimido 2	76	87	89	92	94	95
Comprimido 3	71	85	87	89	91	94
Comprimido 4	80	98	99	100	101	101
Comprimido 5	72	88	90	94	96	97
Comprimido 6	66	87	89	92	94	95
Promedio	74	91	92	95	96	98
DTR	7,4	6,5	6,1	5,1	4,5	3,8

Ejemplo 5C

- 5 Se inscribieron y se aleatorizaron dieciocho sujetos sanos (8 varones y 10 mujeres) para recibir la Formulación 5A (15 mg) y 17 (94,4 %) sujetos completaron el estudio según lo planeado. Diecisiete (94,4 %) sujetos recibieron su dosis asignada del fármaco en estudio de ensayo y 18 (100 %) sujetos recibieron su dosis asignada del fármaco en estudio de referencia. Se incluyeron dieciocho sujetos en la población de seguridad y se incluyeron 17 sujetos en la población de farmacocinética (FC).
- 10 Demografía: Los sujetos eran representativos de una población de varones y mujeres adultos sanos, que iban de 18 a 43 años de edad. La media (DT) de edad global fue de 29,6 (7,78) años y la media (DT) del índice de masa corporal (IMC) fue de 26,5 (2,64) kg/m². La composición racial fue de 10 (55,6 %) personas negras y 8 (44,4 %) personas blancas.
- 15 Metodología: Se realizó un estudio unicéntrico, aleatorizado, sin enmascaramiento, de dosis única, de dos períodos, cruzado, para evaluar la farmacocinética (FC) y la biodisponibilidad relativa de dosis únicas de una formulación de ensayo (E) de comprimidos de 15 mg de HCl de oxycodona de liberación inmediata (LI) (Fórmula 5A) y comprimidos de 15 mg Roxicodone® (fármaco de referencia) (R) en sujetos masculinos y femeninos adultos sanos en condiciones de alimentación. Cada sujeto se aleatorizó a una de dos secuencias de tratamiento (E-R, R-E) según un esquema de aleatorización preparado antes del inicio del estudio.
- 20 Hubo un período de reposo farmacológico de 7 días entre cada administración de una dosis única. A los sujetos se les administraron dosis en el mismo día para el Día 1 del Período 1 y se pasaron a una formulación alternativa que se dosificó en el mismo día para el Día 8 del Período 2.
- Los sujetos recibieron una dosis única de 50 mg de naltrexona con aproximadamente 240 ml de agua a temperatura ambiente 12 horas (\pm 1 hora) y una hora (\pm 10 minutos) antes y 12 horas (\pm 30 minutos) después de recibir cada dosis del fármaco en estudio durante los Períodos 1 y 2.
- 25 Después de un ayuno nocturno de al menos 10 horas, los sujetos terminaron un desayuno rico en grasas aproximadamente en los 5 minutos anteriores a la dosificación. Después, los sujetos recibieron una dosis oral única de la formulación de referencia o de ensayo con aproximadamente 240 ml de agua a temperatura ambiente aproximadamente a las 08.00 horas (\pm 1 hora).
- 30 Se obtuvieron muestras de sangre en serie para la determinación de las concentraciones plasmáticas de oxycodona y el análisis de FC en el Día 1 en el tiempo 0 (dentro de los 90 minutos anteriores a la dosis) y 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24 y 36 horas después de la dosis. Los sujetos fueron dados de alta del centro de investigación aproximadamente 36 horas después de recibir su dosis del fármaco en estudio. Durante el Período 2, Día 8 después de un período de reposo farmacológico de 7 días, los sujetos pasaron a una formulación alternativa y se realizaron los mismos procedimientos.
- 35 Los sujetos que completaron ambos períodos de tratamiento, sin grandes infracciones del protocolo y que proporcionaron datos de concentración plasmática del fármaco se incluyeron en la población del análisis FC. Los

niveles de concentración plasmática de oxicodona se enumeran y resumen usando estadística descriptiva. Los parámetros FC (ABC_{0-t} , ABC_{0-inf} , $C_{m\acute{a}x}$, $t_{m\acute{a}x}$, $t_{1/2}$ y K_{el}) de la oxicodona plasmática se enumeran y se resumen mediante el tratamiento. La biodisponibilidad relativa de las formulaciones de ensayo y de referencia se determina basándose en ABC_{0-t} , ABC_{0-inf} y $C_{m\acute{a}x}$ de oxicodona. Los parámetros FC de transformación logarítmica ABC_{0-t} , ABC_{0-inf} y $C_{m\acute{a}x}$ se analizaron mediante análisis de varianza (ANOVA) incluyendo los términos de secuencia, formulación y período como efectos fijos, y el sujeto anidado dentro de la secuencia como un efecto aleatorio. Se muestran las medias aritméticas, las medias geométricas, la relación de las medias geométricas y los intervalos de confianza del 90 % (IC) de la relación del fármaco en estudio de ensayo al de referencia.

Se generaron para cada grupo de tratamiento gráficos de los niveles de concentración media de oxicodona plasmática frente al tiempo y se muestran en la Figura 4 y en la Tabla 5D a continuación.

Tabla 5D

Parámetro	Medias geométricas		Relación (E/R)	IC del 90 % (E/R)
	Ensayo	Referencia		
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	40,88	40,51	1,01	(92,14, 110,56)
ABC_{0-t} (ng*h/ml)	245,28	237,01	1,03	(99,04, 108,14)
ABC_{0-inf} (ng*h/ml)	246,32	238,16	1,03	(98,99, 108,06)

Los resultados de los parámetros farmacocinéticos para la población FC se muestran en la Tabla 5E a continuación.

Tabla 5E

parámetros (unidad)	Estadística	Grupo de tratamiento	
		Ensayo N = 17	Referencia N = 17
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	Media (DT)	41,7 (8,39)	42,4 (12,11)
ABC_{0-t} (ng*h/ml)	Media (DT)	252 (53,4)	248 (74,0)
ABC_{0-inf} (ng*h/ml)	Media (DT)	253 (53,9)	249 (74,5)
$t_{m\acute{a}x}$ (h)	Mediana (intervalo)	2,50 (0,50-6,00)	2,00 (0,50-4,00)
$t_{1/2}$ (h)	Media (DT)	4,78 (0,580)	4,66 (0,647)
K_{el} (l/h)	Media (DT)	0,147 (0,0184)	0,152 (0,0234)

Los resultados farmacocinéticos y de la disolución indican que la forma de dosificación es idéntica en las velocidades de liberación del fármaco en comparación con el producto de fármaco de referencia.

Ejemplo 6

Las formulaciones 6A (gránulos con capas de fármaco), 6B (gránulos recubiertos con Eudragit E PO®) y 6C (comprimidos) se prepararon según el siguiente procedimiento general:

Procedimiento para la Formulación 6A: recubrimiento con capas de fármaco

Disolver el artículo n.º 3 (povidona) en el artículo n.º 4 (agua) para hacer una solución aglutinante y añadir el artículo n.º 2 (naloxona) en la solución de aglutinante para preparar una solución de recubrimiento. Pulverizar la solución de recubrimiento anterior sobre el artículo n.º 1 (gránulos de acetaminofeno (APAP)) utilizando un secador por pulverización apropiado, tal como un Modelo GPCG-3 de Glatt Techniques.

Procedimiento para la Formulación 6B: gránulos de naloxona-APAP con capa superior de Eudragit E PO (ganancia de peso del 45 %)

1. Usar los gránulos de APAP con capas de fármaco como se describe en 5A para el recubrimiento adicional.

ES 2 619 574 T3

2. Añadir los artículos n.º 3 y 4 (lauril sulfato de sodio (SLS) y ácido esteárico) en el artículo n.º 6 (agua) y seguir mezclando hasta su disolución.
3. Añadir el artículo n.º 2 (Eudragit E PO) en la solución anterior, seguir mezclando hasta que se forme una solución de color amarillento.
- 5 4. Añadir el artículo n.º 5 (talco) en la solución de polímero anterior y seguir mezclando durante al menos 30 minutos.
5. Cargar el artículo n.º 1 (gránulos de APAP con capas de fármaco) en un secador de lecho fluido GPCG-3, ajustar la máquina y pulverizar la etapa n.º 3 (suspensión de recubrimiento) a 5-15 g/minuto. Recoger muestras según sea necesario.
- 10 6. Después de completar el proceso de pulverización, continuar secando los gránulos durante de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 40 ± 5 °C.
7. Recoger los gránulos recubiertos después de pasar a través de tamices de malla 40 y de malla 140 para retirar conglomerados y finos.

15 Procedimiento para la Formulación 6C: Comprimido que contiene gránulos de naloxona-APAP con capa superior de Eudragit E PO

1. Pasar los artículos n.º 1-4 (gránulos de naloxona-APAP recubiertos, lactosa, almidón pregelatinizado y crospovidona) a través de un tamiz de malla 20 y mezclar durante 10 minutos.
2. Pasar el artículo n.º 5 (estearato de magnesio) a través de un tamiz de malla 30 a la mezcla anterior y mezclar durante aproximadamente 3 minutos.
- 20 3. Comprimir en forma de comprimidos oblongos a un peso objetivo de aproximadamente 750 mg y una dureza objetivo de aproximadamente 5-10 kp.

Las Tablas 6A a 6C muestran las formulaciones para las Formulaciones 6A a 6C, respectivamente. La Tabla 6D muestra las cantidades de almidón pregelatinizado y crospovidona en diversas formulaciones preparadas según el Ejemplo 6C.

25

Tabla 6A

Ingrediente		Líquido (g)	Sólido (g)
1	APAP (gránulos)		722,22
2	Dihidrato de HCl de naloxona		12,2
3	Povidona K29/30		27,8
4	Agua	1390	
	Solución total	1430	
		Sólidos totales:	762,22

Tabla 6B

Ingrediente		Lote	Líquido (g)	Sólido (g)
1	APAP con capas de fármaco	Ejemplo 6A		381,11
2	Eudragit E PO			97,98
3	SLS			9,83
4	Acido esteárico			14,75
5	Talco			48,93
6	Agua		971	
Solución total			1143	
Sólidos totales:				552,6

Tabla 6C

N.º	Ingredientes	mg/comprimido	Cantidad/lote (g)	%
1	gránulos de naloxona-APAP recubiertos con Eudragit E PO	552,75	11,055	73,7
2	Monohidrato de lactosa (Fast Flo 316)	41,625-146,625	0,833-2,933	5,55-19,55
3	Almidón pregelatinizado (Swelstar MX-1)	7,5-37,5	0,15-0,75	1-5
4	Crospovidona	37,5-112,5	0,75-2,25	5-15
5	Estearato de magnesio	5,625	0,11	0,75
	Total	750	15	100,0

5

Tabla 6D

N.º de referencia	% de Almidón pregelatinizado (Swelstar MX-1)	% de Crospovidona
1	0	5
2	1	5
3	1	15
4	2,5	5
5	2,5	15
6	5	5
7	5	15

Ejemplo 7

La Formulación 7 se preparó según el siguiente procedimiento general:

Procedimiento:

1. Pasar los artículos n.º 1-5 (naloxona, APAP, lactosa, almidón pregelatinizado y crospovidona) a través de un tamiz de malla 20 y mezclar durante aproximadamente 10 minutos.
2. Pasar el artículo n.º 6 (estearato de magnesio) a través de un tamiz de malla 30 a la mezcla anterior y mezclar durante aproximadamente 3 minutos.
3. Comprimir en forma de comprimidos oblongos a un peso objetivo de aproximadamente 750 mg y una dureza objetivo de aproximadamente 5-10 kp.

La Tabla 7 muestra la formulación para la Formulación 7. La Tabla 7A muestra las cantidades de almidón pregelatinizado y crospovidona en diversas formulaciones preparadas según el Ejemplo 7.

Tabla 7

N.º	Ingredientes	mg/comprimido	Cantidad/lote (g)	%
1	Dihidrato de HCl de naloxona	6,10	0,122	0,813
2	APAP (Gránulos)	361,11	7,22	48,15
3	Monohidrato de lactosa (Fast Flo 316)	227,25-332,25	4,545-6,645	30,3-44,3
4	Almidón pregelatinizado (Swelstar MX-1)	7,5-37,5	0,15-0,75	1-5
5	Crospovidona	37,5-112,5	0,75-2,25	5-15
6	Estearato de magnesio	5,625	0,11	0,75
	Total	750	15	100,0

Tabla 7A

N.º de referencia	% de Almidón pregelatinizado (Swelstar MX-1)	% de Crospovidona
8	0	5
9	1	5
10	1	15
11	2,5	5
12	2,5	15
13	5	5
14	5	15

Ejemplo 8

La disolución se ensayó en la Formulación 6B, la Formulación 6C y la Formulación 7 en las siguientes condiciones:

Método: Aparato USP 2 (paleta)

Velocidad de la paleta: 50 rpm

Medio: agua destilada o HCl 0,1 N

Volumen: 900 ml

Intervalos de muestreo: 5, 10, 15, 30, y 45 minutos

Las tablas 8A, 8B y 8C a continuación (y las Figuras 5, 6 y 7) muestran los datos de disolución de las Formulaciones 6B, 6C y 7 tanto en agua como en HCl 0,1 N.

Tabla 8A (Formulación 6B: gránulos de naloxona-APAP recubiertos con Eudragit E PO)

Tiempo (minutos)	Disolución de naloxona-APAP en diferentes medios (%) (n = 1)	
	Naloxona	
	Agua	HCl 0,1 N
0	0	0
5	39	84
10	55	95
15	65	90
30	80	84
45	65	79

5

Los gránulos de APAP cargados con naloxona recubiertos con polímero Eudragit E PO (Formulación 6B) mostraron perfiles de disolución dependientes del pH para la naloxona en diferentes medios de disolución. La disolución en HCl 0,1 N libera el > 80 % de naloxona a los 5 minutos. La disolución en agua es más lenta para la naloxona que en HCl 0,1 N.

10 **Tabla 8B (Formulación 6C: formulación que contiene gránulos de naloxona-APAP recubiertos con Eudragit E PO, Swelstar al 1 % y crospovidona al 5 %)**

Tiempo (minutos)	Disolución de naloxona-APAP en diferentes medios (%) (n = 1)	
	Naloxona	
	Agua	HCl 0,1 N
0	0	0
5	1	43
10	2	61
15	4	71
30	7	88
45	9	94

15 La Formulación 6C se preparó usando perlas de naloxona-APAP recubiertas (Formulación 6B), Swelstar al 1 %, crospovidona al 5 % y otros excipientes. La disolución en HCl 0,1 N alcanza el 94 % de la naloxona a los 45 minutos. En agua, sin embargo, el estudio de disolución muestra una liberación del 9 % de la naloxona a los 45 minutos.

Tabla 8C (Formulación 7: Formulación que contiene naloxona sin recubrir, gránulos de APAP, Swelstar al 5 % y Crospovidona al 5 %)

Tiempo (minutos)	Disolución de naloxona-APAP en diferentes medios (%) (n = 1)	
	Naloxona	
	Agua	HCl 0,1 N
0	0	0
5	22	15
10	76	23
15	98	29
30	108	90
45	109	95

- 5 La Formulación 7 se preparó usando agentes activos sin recubrir (naloxona y APAP), Swelstar al 5 %, crospovidona al 5 % y otros excipientes. La disolución en HCl 0,1 N es más lenta que en el agua para la naloxona e indica que el polímero gelificante por sí solo puede no ser lo suficientemente satisfactorio para transmitir propiedades de disuasión del abuso basadas en la disolución preferencial al producto farmacológico de combinación de opiode.

Ejemplo 9

- 10 Se evaluaron la inyectabilidad y la capacidad de extracción de comprimidos de HCl de oxycodona disuasorios del abuso de liberación inmediata (Ejemplo 5A) de la presente invención frente al producto de fármaco autorizado de referencia (FAR), comprimido de Roxicodone® (15 mg). El Roxicodone son comprimidos de liberación inmediata de hidrocloreuro de oxycodona disponibles en el mercado.

Materiales y Equipo:

- 15 Recipiente para pesar pequeño

Jeringuilla de 5 ml

Vial de centelleo de 20 ml

Algodón

Aguja de 27 y 1/2 G

- 20 Mortero y mano de vidrio transparente

Temporizador

Procedimiento:

Los comprimidos se molieron/mezclaron usando siguiente método:

- 25 1. Un (1) comprimido o mezcla de polvo equivalente a un comprimido se colocó en un mortero de vidrio de 2 onzas (56,70 gramos).
2. El comprimido se trituró y se molió o mezcló 6-7 veces usando una mano de mortero de vidrio para romper el comprimido o mezclar en trozos pequeños.
3. El temporizador se inició, los trozos se molieron usando movimientos circulares vigorosos.
- 30 4. El material de los lados del mortero se llevó a la parte inferior dando golpecitos al mortero sobre la encimera mientras se molía.
5. La molienda continuó durante 1 minuto para formar un polvo fino uniforme.

Se añadieron 5 ml de disolvente de extracción adecuado al vial y el temporizador se inició mientras se agitaba a

5 mano durante 30 segundos y después se vertió en un recipiente para pesar pequeño que contenía un trozo de algodón del tamaño de un guisante. Usando una aguja de calibre 27 y 1/2 y una jeringuilla de 5 ml, se realizó un intento de aspirar con la jeringuilla tanto líquido como fue posible a través del algodón y se registró el volumen aspirado durante un período de 5 minutos (**muestra T0**). Las muestras aspiradas se sometieron a ensayo. En los casos de muestras calentadas/hervidas, se siguieron las mismas instrucciones anteriores calentando la solución mientras se agitaba hasta que justo empezaba a hervir, después, se vertió en un recipiente para pesar que contenía algodón.

Para el punto temporal de 10 minutos (**muestra T10**): se siguió el mismo procedimiento que anteriormente y la muestra se hirvió. Se dejó que las muestras permanecieran en el vial durante 10 minutos antes de aspirarlas.

10 Los disolventes de extracción utilizados fueron agua corriente, vinagre, solución salina al 0,9 % y etanol al 40 %.

Resultados:

Las siguientes tablas muestran los resultados del estudio de inyectabilidad y de extracción sobre comprimidos de 15 mg de HCl de oxicodona en diferentes medios.

15 **Tabla 9A. Estudio de inyectabilidad y extracción sobre comprimidos de HCl de oxicodona en agua corriente (n = 2)**

Ejemplo	T0		T10	
	Volumen de extracción (ml)	Oxicodona extraída (%)	Volumen de extracción (ml)	Oxicodona extraída (%)
Comprimidos de Roxicodone de 15 mg (FAR)	4,6	77,4	No necesario; T0 supera el valor de Q de las especificaciones	No necesario; T0 supera el valor de Q de las especificaciones
Ejemplo 5A, 15 mg	0,4	8,44	3,60	28,57

Tabla 9B. Estudio de inyectabilidad y extracción sobre comprimidos de HCl de oxicodona en vinagre (n = 2)

Ejemplo	T0		T10	
	Volumen de extracción (ml)	Oxicodona extraída (%)	Volumen de extracción (ml)	Oxicodona extraída (%)
Comprimidos de Roxicodone de 15 mg (FAR)	4,5	80,0	No necesario; T0 supera el valor de Q de las especificaciones	No necesario; T0 supera el valor de Q de las especificaciones
Ejemplo 5A, 15 mg	0,15	4,42	3,10	46,83

Tabla 9C. Estudio de inyectabilidad y extracción sobre comprimidos de HCl de oxycodona en EtOH al 40 % (n = 2)

Ejemplo	T0		T10	
	Volumen de extracción (ml)	Oxycodona extraída (%)	Volumen de extracción (ml)	Oxycodona extraída (%)
Comprimidos de Roxicodone de 15 mg (FAR)	3,6	59,7	No realizado	No realizado
Ejemplo 5A, 15 mg	0,20	3,36	3,15	38,04

Tabla 9D. Estudio de inyectabilidad y extracción sobre comprimidos de HCl de oxycodona en solución salina al 0,9 % (n = 2)

Ejemplo	T0		T10	
	Volumen de extracción (ml)	Oxycodona extraída (%)	Volumen de extracción (ml)	Oxycodona extraída (%)
Comprimidos de Roxicodone de 15 mg (FAR)	4,5	79,8	No necesario; T0 supera el valor de Q de las especificaciones	No necesario; T0 supera el valor de Q de las especificaciones
Ejemplo 5A, 15 mg	0,85	3,78	1,80	15,30

La Formulación de ensayo (Ejemplo 5A, 15 mg) mejoró significativamente tanto la inyectabilidad como la capacidad de extracción en comparación con el producto de referencia (Roxicodone 15 mg) en el punto temporal T0. Los volúmenes de extracción en diferentes medios se redujeron de aproximadamente 3,6-4,6 ml a un intervalo de 0,15-1,4 ml. Las extracciones de oxycodona también se redujeron del intervalo de aproximadamente el 59,7-80,0 % a un intervalo del 3,36-8,44 %.

Ejemplo 10**Experimentos de optimización****Ejemplo 10A**

Se evaluó la inyectabilidad y la capacidad de extracción de 15 mg de mezcla de HCl de naloxona (gránulos de alta dosis de naloxona con Swelstar al 1 % y goma de xantano al 0,5 %). La formulación se preparó según los procedimientos anteriores (reemplazando una parte de Swelstar por goma de xantano) y se expone en la Tabla 10 a continuación.

Tabla 10

N.º	Ingredientes	Porcentaje (%)	Cantidad por lote (g)	Cantidad por comprimido (mg)
1	HCl de naloxona	3,66	0,55	18,3
2	Esfera de MCC (100-200 µm)	35,18	5,28	175,90
3	Povidona K29/32, USP	1,41	0,21	7,05

Tabla: Ejemplo 10A: Comprimidos de naloxona (15 mg)				
N.º	Ingredientes	Porcentaje (%)	Cantidad por lote (g)	Cantidad por comprimido (mg)
4	Eudragit E PO	13,8	2,07	69
5	Lauril sulfato de sodio	1,38	0,21	6,9
6	Ácido esteárico	2,08	0,31	10,4
7	Talco	6,84	1,03	34,2
8	Monohidrato de lactosa	18,35	2,75	91,75
9	Crospovidona	15,00	2,25	75
10	Swelstar MX-1	1,00	0,15	5
11	Goma de xantano	0,50	0,08	2,5
12	Cab-O-Sil	0,50	0,08	2,5
13	FD&C n.º 6 amarillo	0,05	0,01	0,25
14	Estearato de magnesio, NF	0,25	0,04	1,25
Peso total		100	15	500

Los resultados se muestran en la Tabla 10A a continuación.

Tabla 10A. Estudio de inyectabilidad y extracción en los comprimidos de HCl de Naloxona (ganancia de peso del 60 % de Eudragit EPO y goma de xantano al 0,5 %) en diferentes medios de extracción a T0 (n = 2)

Muestra/medio	Agua corriente		Solución salina al 0,9 %	
	Volumen de extracción (ml)	Naloxona extraída (%)	Volumen de extracción (ml)	Naloxona extraída (%)
Ej. 10A	0,7	5,5	1,6	11,2

5

Los perfiles de disolución de la naloxona como sustituto en esta formulación se muestran en la Figura 11. Los medios de disolución y las condiciones fueron las que se indican a continuación: 500 ml de medio, Aparato USP 2 (paleta), a 50 rpm. La carga de fármaco fue de aproximadamente el 90 % de la cantidad teórica de los comprimidos.

10

Las formulaciones proporcionan resultados que demuestran que el uso de una mayor carga del polímero Eudragit EPO sensible al ácido al 60 % y la inclusión de goma de xantano al 0,5 %, junto con el Swelstar al 1 % convencional reducen drásticamente las cantidades de extracción del fármaco opioide coherentes con resultados muy bajos de inyectabilidad en comparación con otras formulaciones como se resumen a continuación.

Ejemplo 10B

15

Se evaluó la inyectabilidad y la capacidad de extracción de 20 mg de mezcla de HCl de oxicodona (microgránulos de alta dosis de oxicodona con diferentes concentraciones de Swelstar). Los resultados se muestran en las Tablas 10B-10E a continuación. Las mezclas se prepararon según el Ejemplo 5B a excepción de la etapa de compresión.

Tabla 10B. Estudio de inyectabilidad y extracción sobre 20 mg de mezcla de HCl de oxycodona en agua corriente (n = 2)

Ejemplo	T0		T10	
	Volumen de extracción (ml)	Oxycodona extraída (%)	Volumen de extracción (ml)	Oxycodona extraída (%)
Mezcla de oxycodona (Swelstar al 1,0 %)	3,3	21,62	1,6	25,66
Mezcla de oxycodona (Swelstar al 1,5 %)	2,0	10,58	1,3	16,32
Mezcla de oxycodona (Swelstar al 2,0 %)	2,5	7,80	2,0	25,90

Tabla 10C. Estudio de inyectabilidad y extracción sobre 20 mg de mezcla de HCl de oxycodona en vinagre (n = 2)

Ejemplo	T0		T10	
	Volumen de extracción (ml)	Oxycodona extraída (%)	Volumen de extracción (ml)	Oxycodona extraída (%)
Mezcla de oxycodona (Swelstar al 1,0 %)	0,2	3,47	1,0	22,16
Mezcla de oxycodona (Swelstar al 1,5 %)	1,6	28,44	1,3	26,26
Mezcla de oxycodona (Swelstar al 2,0 %)	1,1	21,5	0,6	13,10

Tabla 10D. Estudio de inyectabilidad y extracción sobre 20 mg de mezcla de HCl de oxycodona en EtOH al 40 % (n = 2)

Ejemplo	T0		T10	
	Volumen de extracción (ml)	Oxycodona extraída (%)	Volumen de extracción (ml)	Oxycodona extraída (%)
Mezcla de oxycodona (Swelstar al 1,0 %)	2,3	37,19	1,3	23,51
Mezcla de oxycodona (Swelstar al 1,5 %)	2,2	30,53	1,4	28,54

Mezcla de oxicodona (Swelstar al 2,0 %)	1,2	15,80	1,5	27,30
---	-----	-------	-----	-------

Tabla 10E. Estudio de inyectabilidad y extracción sobre 20 mg de mezcla de HCl de oxicodona en solución salina al 0,9 % (n = 2)

Ejemplo	T0		T10	
	Volumen de extracción (ml)	Oxicodona extraída (%)	Volumen de extracción (ml)	Oxicodona extraída (%)
Mezcla de oxicodona (Swelstar al 1,0 %)	2,3	5,10	2,3	21,2
Mezcla de oxicodona (Swelstar al 1,5 %)	2,0	4,19	2,0	22,38
Mezcla de oxicodona (Swelstar al 2,0 %)	2,3	5,50	2,3	27,20

5 Ejemplo 10C

Las siguientes tablas, Tabla 10F-10I muestran los resultados de inyectabilidad y extracción sobre comprimidos de HCl de oxicodona en diferentes medios de extracción. Los comprimidos se prepararon según el Ejemplo 5B con la adición de dióxido de silicón al 0,5 % (Cab-o-Sil®) y la correspondiente reducción de estearato de magnesio.

10 **Tabla 10F. Estudio de inyectabilidad y extracción sobre comprimidos de HCl de oxicodona en agua corriente (n = 2)**

Ejemplo	T0		T10	
	Volumen de extracción (ml)	Oxicodona extraída (%)	Volumen de extracción (ml)	Oxicodona extraída (%)
Comprimidos de Roxicodone de 15 mg (FAR)	4,6	77,4	No necesario; T0 supera el valor de Q de las especificaciones	No necesario; T0 supera el valor de Q de las especificaciones
Ejemplo 5A, 15 mg	1,4	8,44	3,60	28,57
Oxecta 7,5 mg	0,13	0,6	No realizado	No realizado

Tabla 10G. Estudio de inyectabilidad y extracción sobre comprimidos de HCl de oxicodona en vinagre (n = 2)

Ejemplo	T0		T10	
	Volumen de extracción (ml)	Oxicodona extraída (%)	Volumen de extracción (ml)	Oxicodona extraída (%)
Comprimidos de Roxicodone de 15 mg (FAR)	4,5	80,0	No necesario; T0 supera el valor de Q de las especificaciones	No necesario; T0 supera el valor de Q de las especificaciones

Ejemplo	T0		T10	
	Volumen de extracción (ml)	Oxicodona extraída (%)	Volumen de extracción (ml)	Oxicodona extraída (%)
Ejemplo 5A, 15 mg	0,15	4,42	3,10	46,83
Oxecta 7,5 mg	0,1	0,7	No realizado	No realizado

Tabla 10H. Estudio de inyectabilidad y extracción sobre comprimidos de HCl de oxicodona en EtOH al 40 % (n = 2)

Ejemplo	T0		T10	
	Volumen de extracción (ml)	Oxicodona extraída (%)	Volumen de extracción (ml)	Oxicodona extraída (%)
Comprimidos de Roxicodone de 15 mg (FAR)	3,6	59,7	No necesario; T0 supera el valor de Q de las especificaciones	No necesario; T0 supera el valor de Q de las especificaciones
Ejemplo 5A, 15 mg	0,20	3,36	3,15	38,04
Oxecta 7,5 mg	0,1	0,1	N/A	N/A

5 **Tabla 10I. Estudio de inyectabilidad y extracción sobre comprimidos de HCl de oxicodona en solución salina al 0,9 % (n = 2)**

Ejemplo	T0		T10	
	Volumen de extracción (ml)	Oxicodona extraída (%)	Volumen de extracción (ml)	Oxicodona extraída (%)
Comprimidos de Roxicodone de 15 mg (FAR)	4,5	79,8	No necesario; T0 supera el valor de Q de las especificaciones	No necesario; T0 supera el valor de Q de las especificaciones
Ejemplo 5A, 15 mg	0,85	3,78	1,80	15,30
Oxecta 7,5 mg	0,1	0,4	N/A	N/A

La presente invención no ha de limitarse en su alcance por las realizaciones específicas descritas en los ejemplos que tienen por objeto ser ilustraciones de unos pocos aspectos de la invención y cualesquier realizaciones que sean funcionalmente equivalentes están dentro del alcance de la presente invención. De hecho, diversas modificaciones de la invención además de las mostradas y descritas en la presente memoria serán evidentes para los expertos en la técnica y pretenden estar dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

10

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata que comprende una pluralidad de partículas, comprendiendo cada partícula:
 - (i) un agente activo y
 - 5 (ii) un material que es sensible al pH ácido;

en donde la pluralidad de partículas se dispersa en una matriz que comprende un agente gelificante seleccionado del grupo que consiste en almidón pregelatinizado, hidroxietilcelulosa, goma guar, goma de xantano, alginato, carragenina y mezclas de los mismos y

10 en donde la forma de dosificación libera al menos aproximadamente el 70 % del agente activo a los 45 minutos como se mide por disolución in vitro en un Aparato USP 2 (paleta) a 50 rpm en 500 ml de HCl 0,1 N a 37 °C.
 2. La forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata de la reivindicación 1, en donde la matriz comprende un disgregante.
 3. La forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata de la reivindicación 1 o 2, en donde la matriz comprende una carga.
 4. La forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata de la reivindicación 1, en donde cada partícula comprende ya sea (I) un núcleo que comprende el agente activo y el material sensible al pH ácido aplicado en capas sobre el núcleo; o (II) un núcleo que comprende un primer agente activo, un recubrimiento que comprende un segundo agente activo aplicado en capas sobre el núcleo y un material que es sensible al pH ácido aplicado en capas sobre el núcleo recubierto.
 5. La forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata de la reivindicación 4, en donde el núcleo comprende un excipiente inerte aplicado en capas con el agente activo o
- en donde el núcleo comprende el agente activo dispersado en un excipiente farmacéuticamente aceptable.
6. La forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata de la reivindicación 1, en donde cada partícula comprende:
 - (i) un núcleo que comprende un excipiente inerte y
 - (ii) un recubrimiento que comprende tanto el agente activo como el material sensible al pH ácido aplicado en capas sobre el núcleo.
 7. La forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata de la reivindicación 1, en donde cada partícula comprende el agente activo dispersado en el material sensible al pH ácido, en donde la pluralidad de partículas está preferiblemente en forma de una granulación.
 8. La forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata de la reivindicación 1, en donde el material sensible al pH ácido es un polímero.
 9. La forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata de la reivindicación 8,
 - en donde el polímero es soluble en un pH de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5; o
 - en donde el polímero es insoluble en un pH de entre aproximadamente 6 y aproximadamente 8,5; o
 - en donde el polímero es soluble en un pH de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 e insoluble en un pH de entre aproximadamente 6 y aproximadamente 8,5; o
 - en donde el polímero es menos soluble en un intervalo de pH de entre aproximadamente 6 y aproximadamente 8,5 que un intervalo de pH de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5.
 10. La forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata de la reivindicación 8, en donde el polímero es un poliacrilato, un polisacárido, una resina de intercambio iónico o una mezcla de los mismos.
 11. La forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata de la reivindicación 10, en donde el polímero es un poliacrilato, preferiblemente un copolímero que comprende metacrilato de metilo y metacrilato de dietilaminoetilo o un copolímero que comprende metacrilato de metilo, metacrilato de butilo y metacrilato de dimetilaminoetilo.
 12. La forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata de la reivindicación 10, en donde el polímero es

un polisacárido, preferiblemente quitosano, o una resina de intercambio iónico, preferiblemente una resina de polacrillex, una sal de polacrilina, sulfonato de poliestireno de sodio, una resina de colestiramina o una mezcla de los mismos.

13. La forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata de la reivindicación 1,

5 en donde la viscosidad de la forma de dosificación mezclada con de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 ml de agua destilada evita que el agente activo se absorba de forma sistémica o reduce la capacidad del agente activo de ser absorbido de forma sistémica, cuando se administra por vía parenteral o nasal; y/o

10 en donde la viscosidad de la forma de dosificación oral sólida después de la trituración y la mezcla con de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 ml de agua destilada evita que el agente activo se absorba de forma sistémica o reduce la capacidad del agente activo de ser absorbido de forma sistémica, cuando se administra por vía parenteral o nasal;

15 en donde la viscosidad después de la mezcla con de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 ml de agua destilada es preferiblemente de aproximadamente 10 cP a aproximadamente 100 cP, más preferiblemente de aproximadamente 25 cP a aproximadamente 75 cP.

14. La forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata de la reivindicación 2,

en donde el disgregante se selecciona del grupo que consiste en carboximetilcelulosa de sodio reticulada, almidón, glicolato de sodio de almidón, polivinilpirrolidona reticulada y mezclas de los mismos; y/o

20 en donde la forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata comprende el disgregante en una cantidad de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 25 % (p/p) de la forma de dosificación, preferiblemente en una cantidad de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 10 % (p/p) de la forma de dosificación.

15. La forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata de la reivindicación 3,

25 en donde la forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata comprende la carga en una cantidad de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 95 % (p/p) de la forma de dosificación, preferiblemente en una cantidad de aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 50 % (p/p) de la forma de dosificación, y/o

en donde el relleno es un sacárido, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en sacarosa, dextrosa, lactosa, fructosa, manitol, un derivado celulósico y una mezcla de los mismos, más preferiblemente lactosa o celulosa microcristalina.

30 16. La forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata de la reivindicación 1,

en donde cada partícula se aplica en capas con una capa de barrera, en donde la capa de barrera comprende preferiblemente un material seleccionado del grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa, alcohol polivinílico, povidona y mezclas de los mismos.

17. La forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata de la reivindicación 1,

35 en donde la pluralidad de partículas comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz del agente activo; y/o

en donde el agente activo se selecciona del grupo que consiste en agonistas opioides, tranquilizantes, depresores del SNC, estimulantes del SNC, hipnóticos sedantes y mezclas de los mismos.

40 18. La forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata de la reivindicación 1, en donde el agente activo es un agonista opioide, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en codeína, morfina, oxicodona, oximorfona, hidrocodona, hidromorfona, sales farmacéuticamente aceptables de las mismas y mezclas de las mismas.

45 19. La forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata de la reivindicación 4, en donde el primer agente activo es un analgésico no opioide y el segundo agente activo es un opioide, en donde el analgésico no opioide es preferiblemente acetaminofeno, aspirina o ibuprofeno o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20. La forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 18 o 19, que comprende adicionalmente un agente aversivo,

en donde el agente aversivo está contenido preferiblemente en la pluralidad de partículas y/o la matriz, y/o

50 en donde el agente aversivo se selecciona del grupo que consiste en eméticos, antagonistas, agentes amargantes, irritantes y mezclas de los mismos.

21. La forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata de la reivindicación 20,
- en donde el agente aversivo es un emético seleccionado del grupo que consiste en metil cefalina, cefalina, hidrocloreto de emetina, psicotrina, O-metilpsicotrina, emetamina, ipecamina, hidro-ipecamina, ácido ipecacúhico y mezclas de los mismos, en donde el emético es preferiblemente ipecacuana; o
- 5 en donde el agente aversivo es un antagonista seleccionado del grupo que consiste en naltrexona, naloxona, nalmefeno, ciclazacina, levalorfan, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos; o
- 10 en donde el agente aversivo es un agente amargante seleccionado del grupo que consiste en aceites saborizantes, productos aromáticos saborizantes, oleorresinas, extractos de plantas, extractos de hojas, extractos de flores, extractos de frutas, derivados de sacarosa, derivados de clorosacarosa, sulfato de quinina, benzoato de denatonio y mezclas de los mismos; o
- en donde el agente aversivo es un agente amargante seleccionado del grupo que consiste en aceite de hierbabuena, aceite de menta, aceite de eucalipto, aceite de nuez moscada, pimienta de Jamaica, macis, aceite de almendras amargas, mentol y mezclas de los mismos; o
- 15 en donde el agente aversivo es un agente amargante extraído de una fruta seleccionada del grupo que consiste en limón, naranja, lima, pomelo y mezclas de los mismos; o
- en donde el agente aversivo es benzoato de denatonio; o
- en donde el agente aversivo es un irritante,
- en donde el agente irritante es preferiblemente un tensioactivo, capsaicina o un análogo de capsaicina,
- 20 en donde el análogo de capsaicina se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en resiniferatoxina, tiniatoxina, heptanoilisobutilamida, guayacilamida de heptanoilo, una isobutilamida, una guayacilamida, dihidrocapsaicina, octiléster de homovainillilo, vainillilamida de nonanoilo y mezclas de los mismos; o
- en donde el tensioactivo se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en poloxámero, un monoéster de sorbitano, un monooleato de glicerilo, lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos.
- 25 22. La forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata de la reivindicación 1,
- en donde la forma de dosificación libera al menos aproximadamente el 85 % del agente activo a los 45 minutos como se mide por disolución in vitro en un Aparato USP 2 (paleta) a 50 rpm en 500 ml de HCl 0,1 N a 37 °C; y/o
- 30 en donde la forma de dosificación libera al menos aproximadamente el 90 % del agente activo a los 45 minutos como se mide por disolución in vitro en un Aparato USP 2 (paleta) a 50 rpm en 500 ml de HCl 0,1 N a 37 °C; y/o
- en donde la forma de dosificación libera al menos aproximadamente el 85 % del agente activo a los 60 minutos como se mide por disolución in vitro en un Aparato USP 2 (paleta) a 50 rpm en 500 ml de HCl 0,1 N a 37 °C; y/o
- 35 en donde la forma de dosificación libera al menos aproximadamente el 90 % del agente activo a los 60 minutos como se mide por disolución in vitro en un Aparato USP 2 (paleta) a 50 rpm en 500 ml de HCl 0,1 N a 37 °C; y/o
- 40 en donde la forma de dosificación libera al menos aproximadamente el 95 % del agente activo a los 60 minutos como se mide por disolución in vitro en un Aparato USP 2 (paleta) a 50 rpm en 500 ml de HCl 0,1 N a 37 °C.
23. La forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata de la reivindicación 1, que comprende el agente gelificante en una cantidad de aproximadamente el 0,25 % a aproximadamente el 50 % (p/p) de la forma de dosificación, preferiblemente de aproximadamente el 0,25 % a aproximadamente el 10 % (p/p) de la forma de dosificación.
- 45 24. La forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata de la reivindicación 1, en forma de un comprimido o contenida en una cápsula farmacéuticamente aceptable.
25. La forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata de la reivindicación 1 que comprende una pluralidad de partículas, comprendiendo cada partícula:
- (i) un agonista opioide; y

- (ii) un material que es sensible al pH ácido;
- en donde la pluralidad de partículas se dispersa en una matriz que comprende:
- (i) un agente gelificante seleccionado del grupo que consiste en almidón pregelatinizado, hidroxietilcelulosa, goma guar, goma de xantano, alginato, carragenina y mezclas de los mismos; y
- 5 (ii) un disgregante;
- en donde la forma de dosificación libera al menos aproximadamente el 70 % del agonista opioide a los 45 minutos como se mide por disolución in vitro en un Aparato USP 2 (paleta) a 50 rpm en 500 ml de HCl 0,1 N a 37 °C; y
- 10 en donde la viscosidad de la forma de dosificación mezclada con de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 ml de agua destilada evita que el agonista opioide se absorba de forma sistémica o reduce la capacidad del agonista opioide de ser absorbido de forma sistémica, cuando se administra por vía parenteral o nasal.
26. Un proceso para preparar una forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata que comprende:
- 15 (i) preparar una pluralidad de partículas, comprendiendo cada partícula un agente activo y un material que es sensible al pH ácido; y
- (ii) dispersar la pluralidad de partículas en una matriz que comprende un agente gelificante seleccionado del grupo que consiste en almidón pregelatinizado, hidroxietilcelulosa, goma guar, goma de xantano, alginato, carragenina y mezclas de los mismos;
- 20 en donde la forma de dosificación libera al menos aproximadamente el 70 % del agente activo a los 45 minutos como se mide por disolución in vitro en un Aparato USP 2 (paleta) a 50 rpm en 500 ml de HCl 0,1 N a 37 °C.
27. El proceso de la reivindicación 26, en donde la matriz comprende un disgregante y/o una carga.
28. El proceso de la reivindicación 26, en donde las partículas se preparan por aplicación en capas a un núcleo que comprende el agente activo con el material sensible al pH ácido,
- 25 en donde el núcleo comprende preferiblemente un excipiente inerte aplicado en capas con el agente activo o en donde el núcleo comprende el agente activo dispersado en un excipiente farmacéuticamente aceptable.
29. El proceso de la reivindicación 26, en donde las partículas se preparan mediante el recubrimiento de un núcleo que comprende un excipiente inerte con el agente activo y el material sensible al pH ácido; o
- 30 en donde las partículas se preparan mediante la dispersión del agente activo en el material sensible al pH ácido.
30. La forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata de la reivindicación 1 que comprende una pluralidad de partículas, comprendiendo cada partícula:
- (i) un agonista opioide; y
- (ii) un material que es sensible al pH ácido;
- 35 en donde la pluralidad de partículas se dispersa en una matriz que comprende:
- (i) un agente gelificante seleccionado del grupo que consiste en almidón pregelatinizado, hidroxietilcelulosa, goma guar, goma de xantano, alginato, carragenina y mezclas de los mismos; y opcionalmente
- (ii) un disgregante;
- 40 en donde la forma de dosificación libera al menos aproximadamente el 70 % del agonista opioide a los 45 minutos como se mide por disolución in vitro en un Aparato USP 2 (paleta) a 50 rpm en 500 ml de HCl 0,1 N a 37 °C; y
- proporciona una viscosidad después de la mezcla con de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 ml de agua destilada de aproximadamente 10 cP a aproximadamente 100 cP o de aproximadamente 25 cP a aproximadamente 75 cP.
- 45 31. La forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata de la reivindicación 30,
- en donde el material que es sensible al pH ácido proporciona una menor disolución del agente activo desde la

ES 2 619 574 T3

forma de dosificación en 500 ml de agua destilada después de 5 minutos, preferiblemente después de 10 minutos como se mide por disolución in vitro en un Aparato de paleta USP a 50 rpm y 37 °C en comparación con la disolución en 900 ml de HCl 0,1 N después de 5 o 10 minutos, respectivamente, como se mide por disolución in vitro en un Aparato de cestillo USP a 50 rpm y 37 °C,

- 5 en donde la relación de la cantidad liberada en agua a la cantidad liberada en HCl 0,1 N es preferiblemente de aproximadamente 1:10 a menos de 1:1, de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 9:10, de aproximadamente 3:10 a aproximadamente 4:5, o de aproximadamente 2:5 a aproximadamente 7:10 o de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 3:5; y/o la relación es de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 9:10, de aproximadamente 3:10 a aproximadamente 9:10, de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 9:10, de aproximadamente 7:10 a aproximadamente 9:10 o de aproximadamente 4:5 a aproximadamente 9:10 y/o la relación es de aproximadamente 1:10, aproximadamente 1:5, aproximadamente 3:10, aproximadamente 2:5, aproximadamente 1:2, aproximadamente 3:5, aproximadamente 7:10; aproximadamente 4:5 o aproximadamente 9:10.
- 10
32. La forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata de la reivindicación 30 o 31,
- 15 en donde el material que es sensible al pH ácido se selecciona del grupo de copolímeros que incluye grupos amino- y/o monoalquilamino- y/o dialquilamino, preferiblemente un copolímero que comprende metacrilato de metilo, metacrilato de butilo y metacrilato de dimetilaminoetilo, y/o
- en donde el agente gelificante se selecciona de una mezcla de almidón pregelatinizado y goma de xantano; y/o
- 20 en donde la viscosidad de la forma de dosificación mezclada con de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 ml de agua destilada evita que el agonista opioide se absorba de forma sistémica o reduce la capacidad del agonista opioide de ser absorbido de forma sistémica, cuando se administra por vía parenteral o nasal, y/o
- 25 en donde el agente activo es susceptible de abuso, en donde el agente activo es preferiblemente un analgésico opioide; más preferiblemente hidrocloreuro de oxycodona.
33. Una forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 y 30 a 32 para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o afección en un paciente que lo necesite.
- 30 34. Una forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata según una cualquiera de las reivindicaciones 18, 19, 25 y 30 a 32 para su uso en un método de tratamiento del dolor en un paciente que lo necesite.

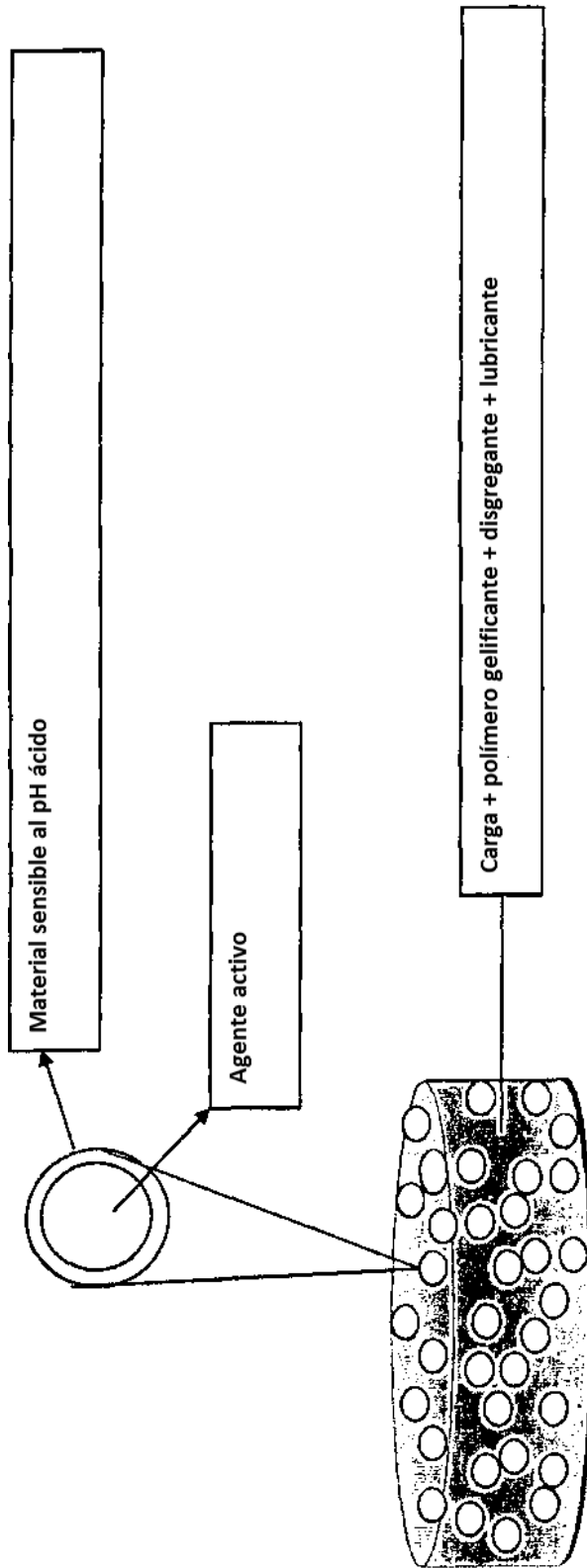


FIGURA 1

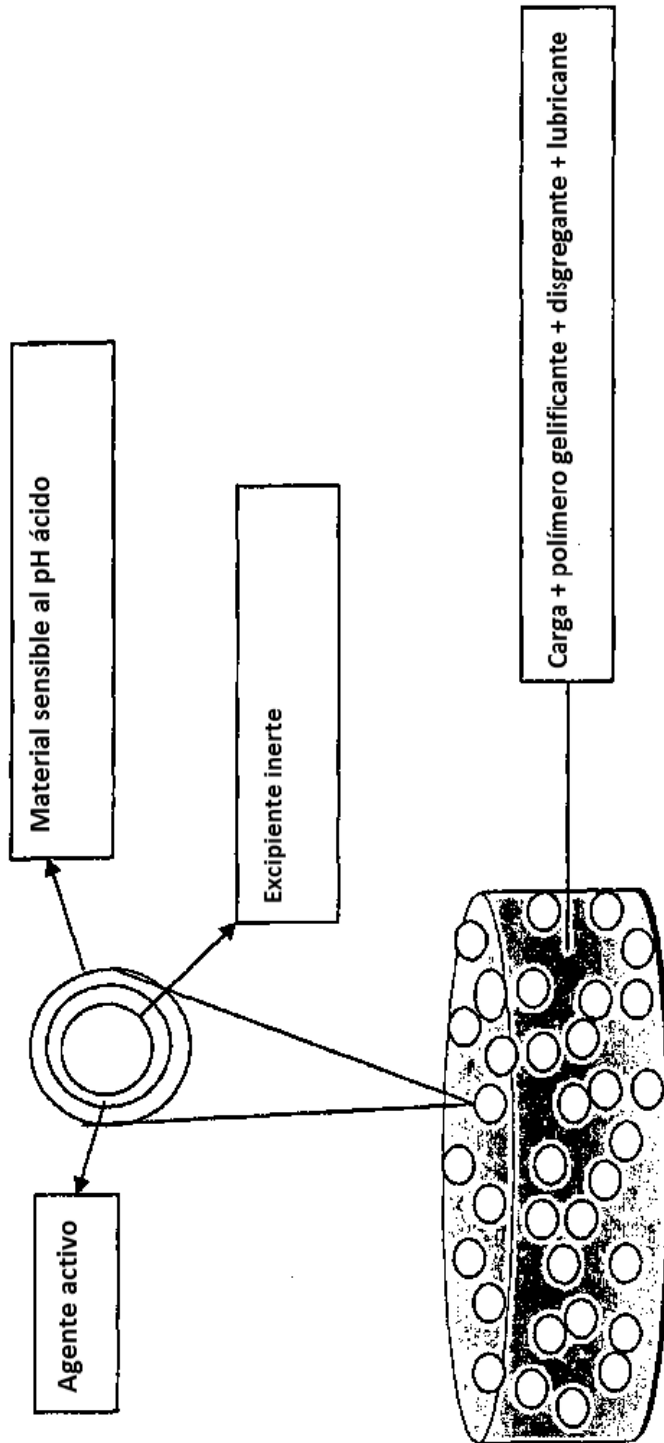


FIGURA 2

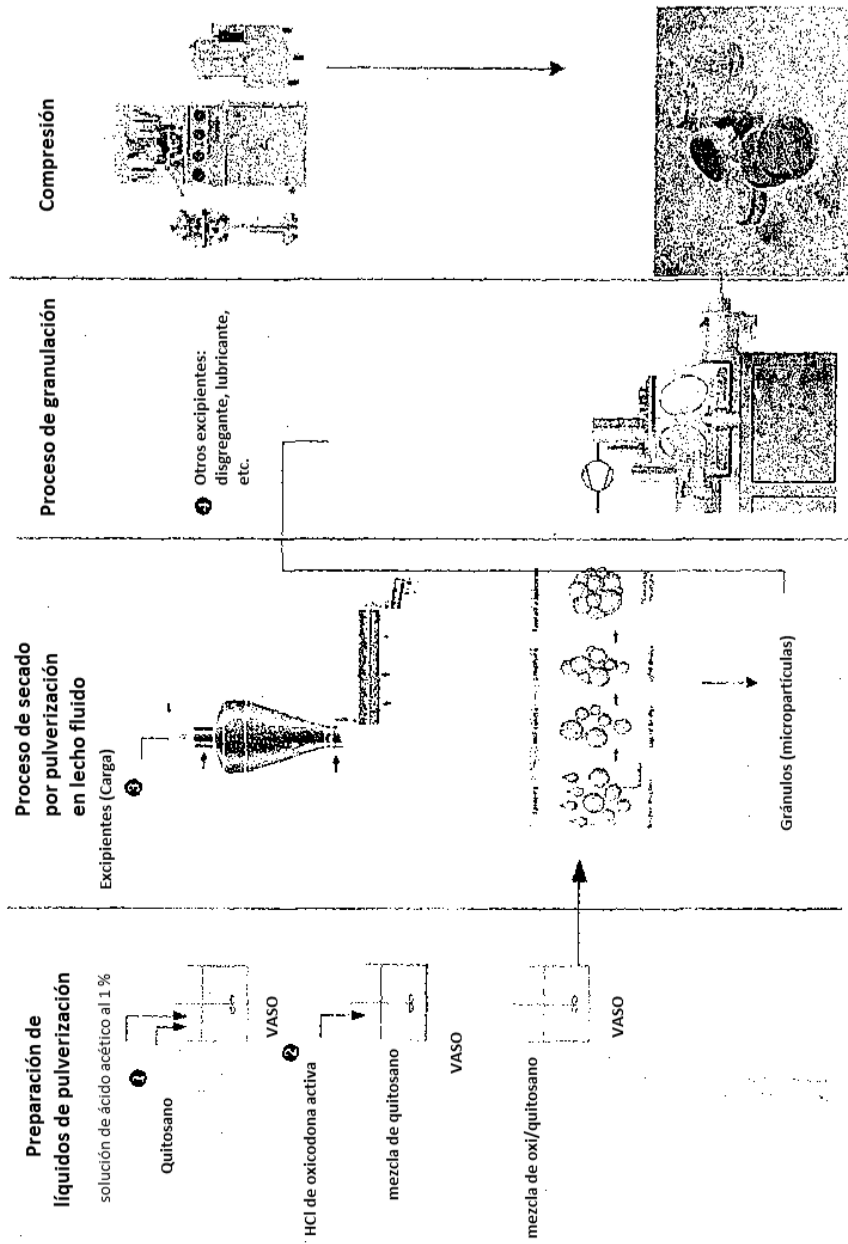


FIGURA 3

FIGURA 4

Resultados de biodisponibilidad humana: perfil (escala lineal) de concentración- tiempo de oxidodona plasmática media (DT) - Compendio de FC con alimentación (E PO frente a FAR)

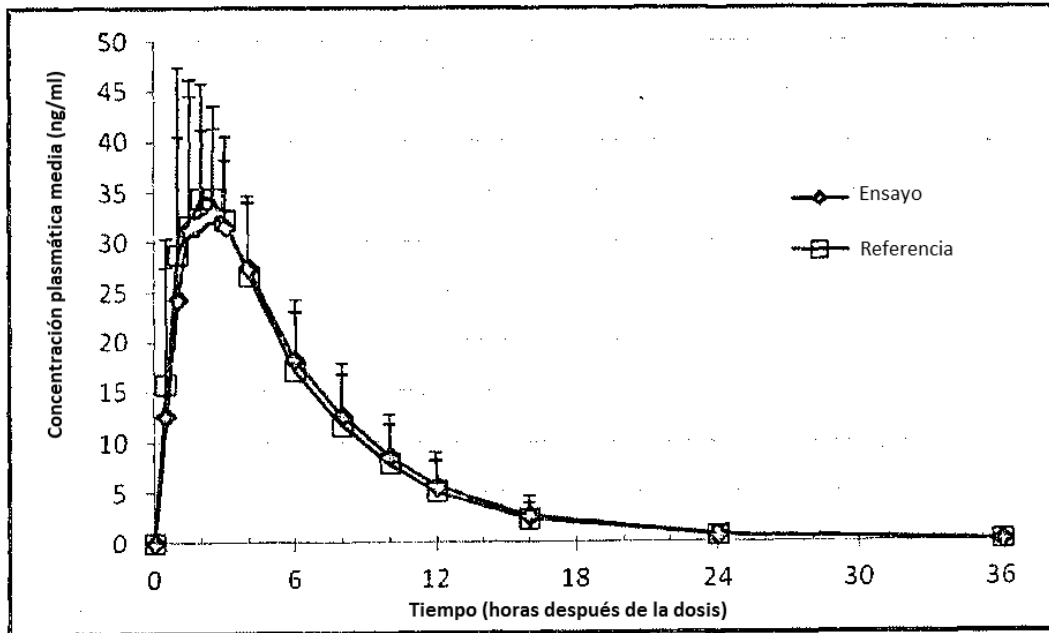


FIGURA 5

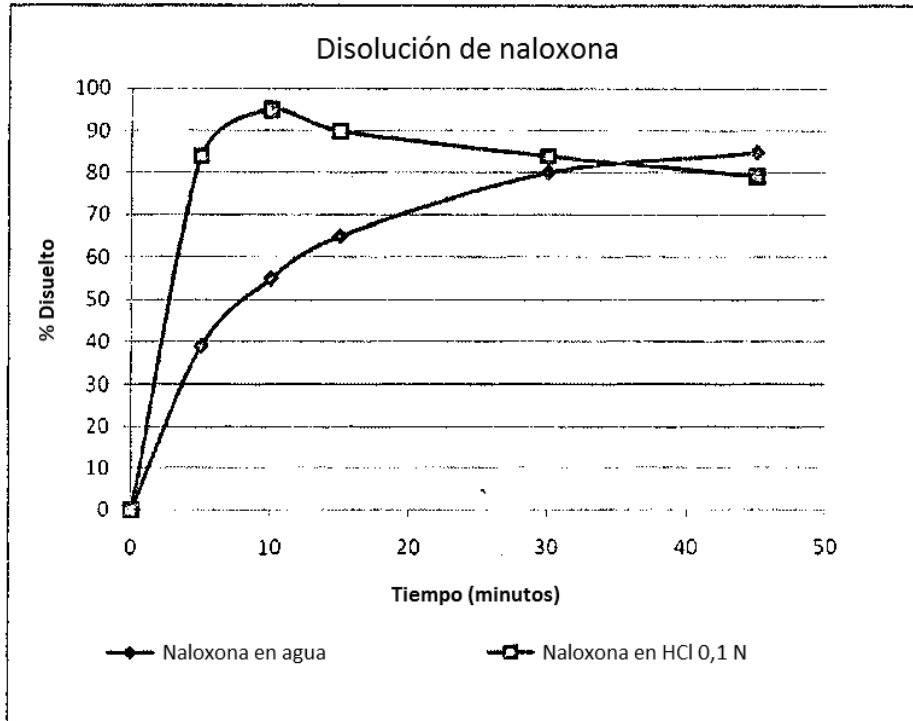


FIGURA 6

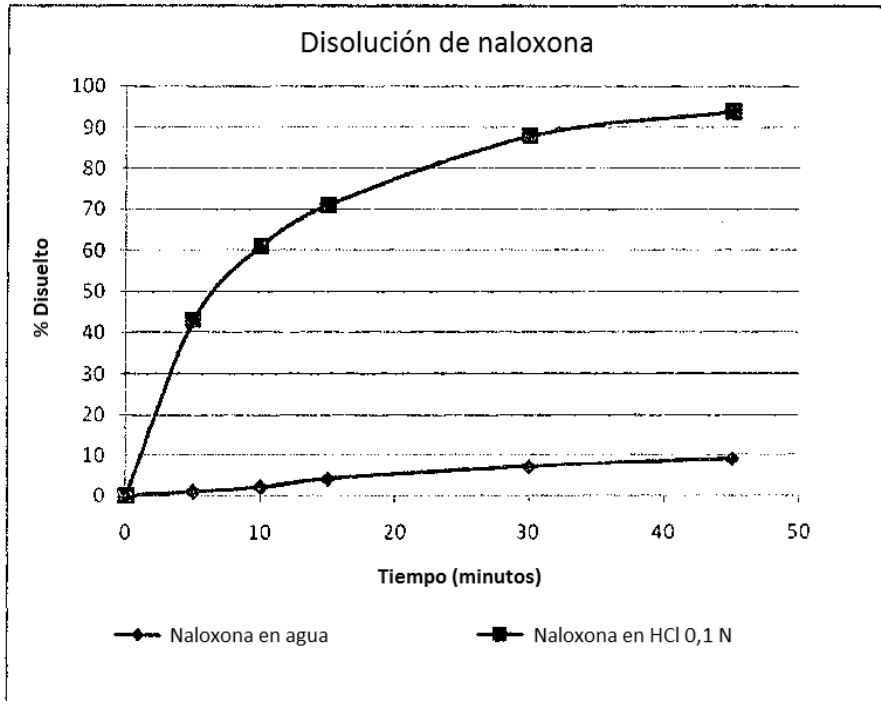


FIGURA 7

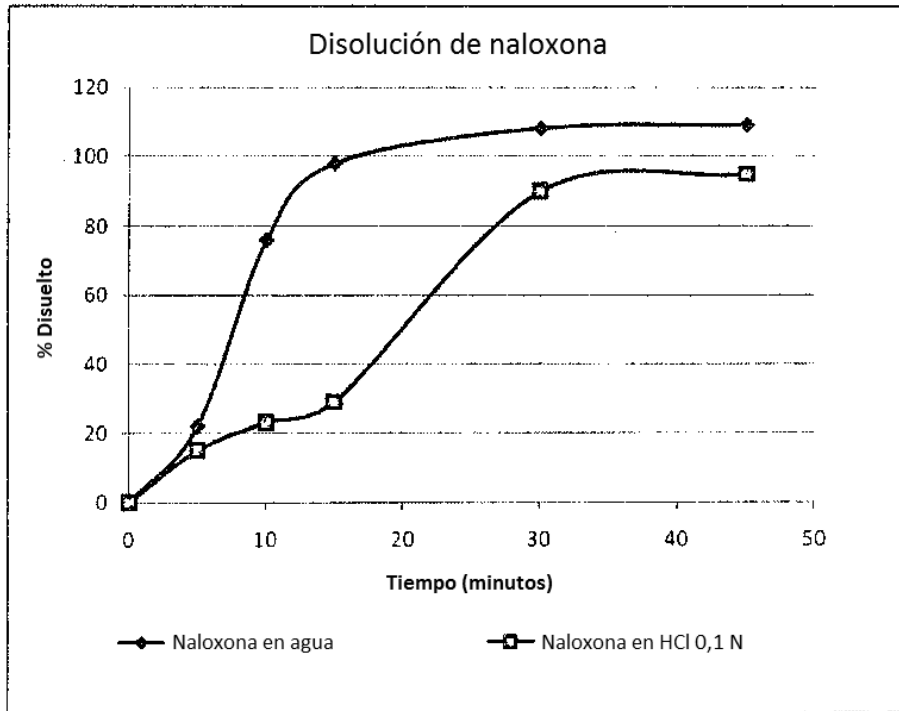


FIGURA 8

Etapa de formación de capas de naloxona sobre gránulos de APAP sustrato

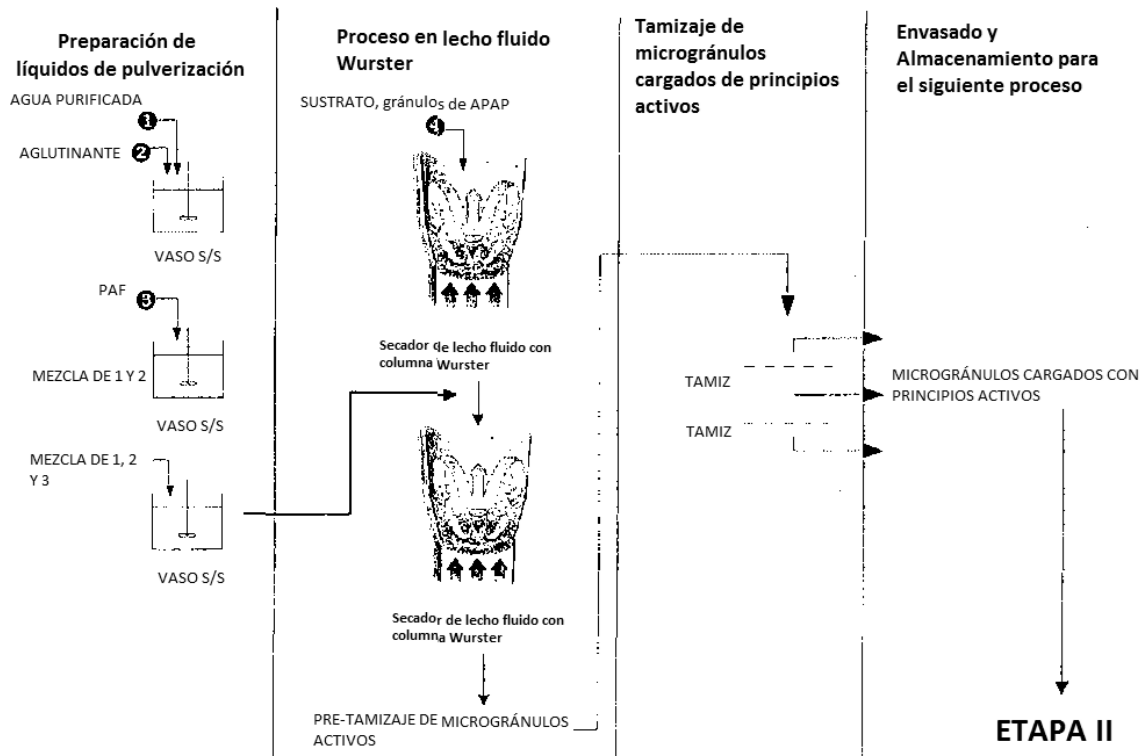


FIGURA 9

Etapa de procesamiento II - Producción de microgránulos recubiertos de polímero cargados con naloxona

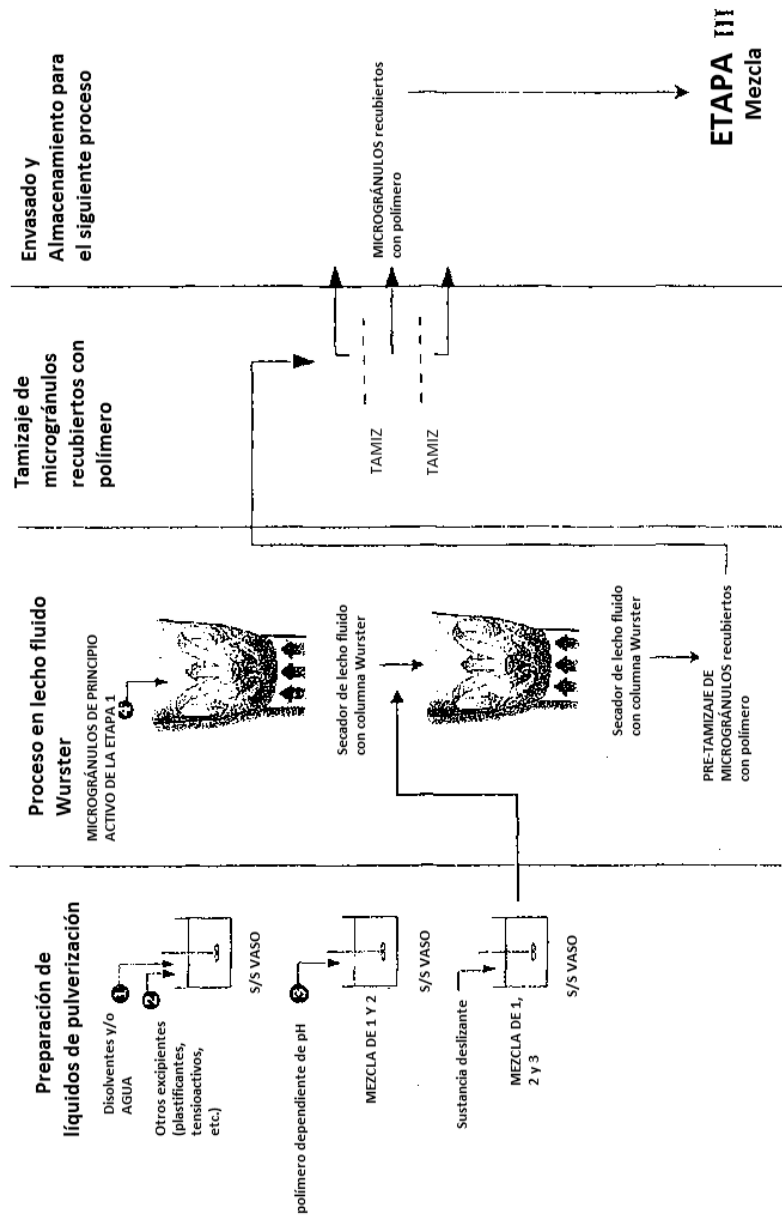
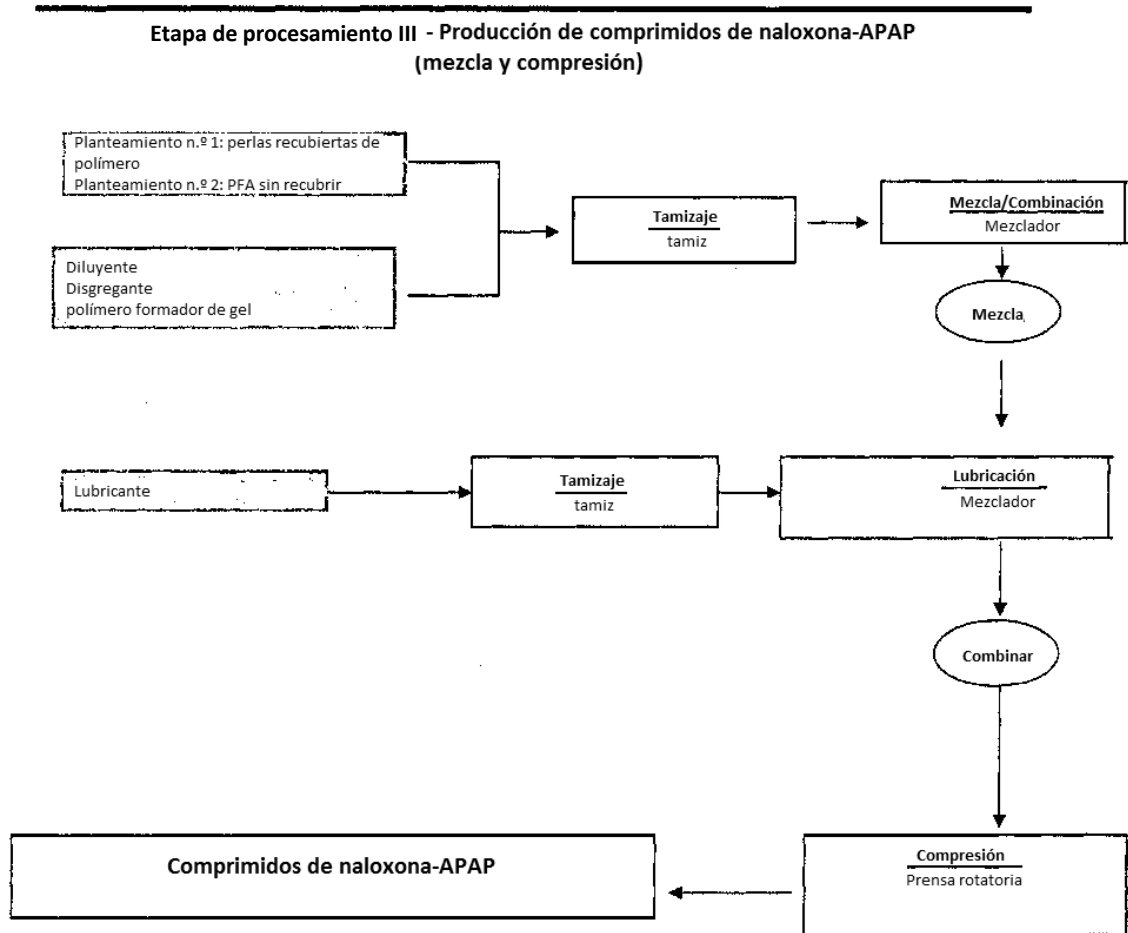


FIGURA 10



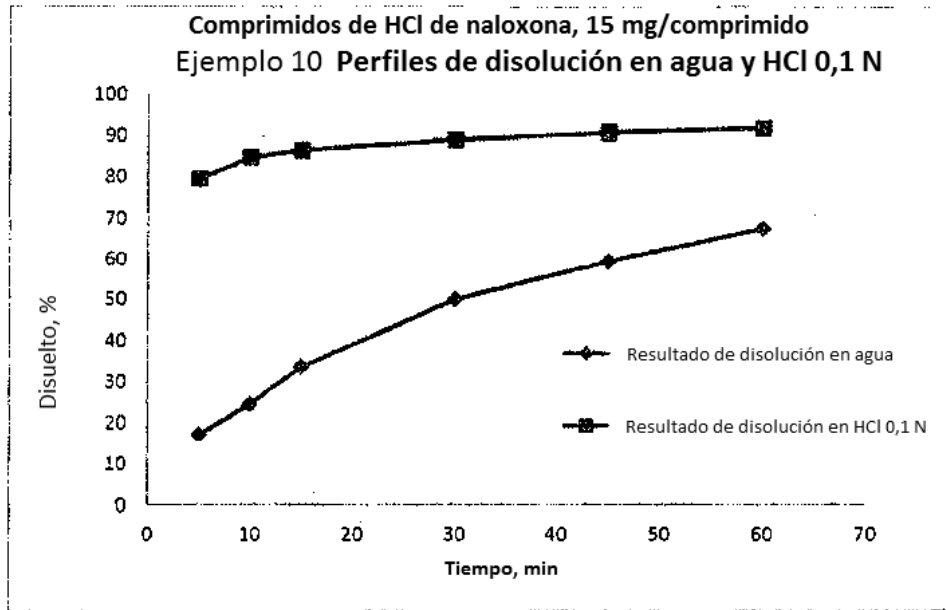


FIGURA 11