

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 637 338**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/20**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.11.2004 PCT/US2004/039490**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.07.2017 WO05053587**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.11.2004 E 04812083 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.07.2017 EP 1694260**

54 Título: **Métodos y composiciones para disuadir del abuso de formas de dosificación que contienen opioides**

30 Prioridad:

**26.11.2003 US 723654**

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

**11.10.2017**

73 Titular/es:

**ACURA PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)  
616 N. COURT  
PALATINE, IL 60067, US**

72 Inventor/es:

**KUMAR, VIJAI;  
DIXON, DAVID;  
TEWARI, DIVYA y  
WADGAONKAR, DILIP, B.**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 637 338 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Métodos y composiciones para disuadir del abuso de formas de dosificación que contienen opioides

5 **Campo de la invención**

La presente invención pertenece a composiciones de disuasión del abuso que contienen un analgésico. Adicionalmente, la invención se refiere a un método para fabricar una composición terapéutica para disuadir del abuso de fármacos.

10

**Antecedentes de la invención**

La clase de fármacos que exhiben propiedades tipo opio o morfina se denominan opioides, o agonistas de opioides. Ciertos opioides actúan como agonistas, interactuando con sitios de unión estereoespecíficos y saturables en el cerebro y otros tejidos. Los péptidos tipo opioides endógenos están presentes en áreas del sistema nervioso central que se presume están relacionadas con la percepción del dolor; con el movimiento, el humor y el comportamiento y con la regulación de funciones neuroendocrinológicas. Se han estudiado extensamente tres tipos de receptores de opioides clásicos, mu ( $\mu$ ), delta ( $\delta$ ) y kappa ( $\kappa$ ). Cada uno de estos receptores tiene una distribución anatómica única en el cerebro, la médula espinal y la periferia. La mayoría de los opioides usados clínicamente son relativamente selectivos para los receptores  $\mu$ , reflejando su similitud a la morfina. Sin embargo, es importante notar que los fármacos que contienen opioides que son relativamente selectivos a dosis convencionales normalmente interactuarán con subtipos de receptores adicionales cuando se dan a dosis suficientemente altas, dando lugar a posibles cambios en su efecto farmacológico. Esto es especialmente cierto ya que las dosis de opioides se escalan para superar la tolerancia.

25

El potencial para el desarrollo de la tolerancia, la dependencia física y/o psicológica (es decir, la adicción) con el uso repetido de opioides es un rasgo característico de la mayoría de fármacos que contienen opioides. La posibilidad de desarrollar adicción es una de las preocupaciones principales en el uso de opioides para el tratamiento del dolor. Otra preocupación principal asociada al uso de opioides es la desviación de estos fármacos a partir de un paciente con dolor legítimo a otros individuos (no pacientes) para fines recreativos.

30

Los que abusan y/o los adictos a los fármacos normalmente pueden tomar una forma de dosificación que contiene uno o más opioides analgésicos y aplastar, triturar, moler, masticar, disolver y/o calentar, extraer o dañar el producto de otra manera de tal manera que una cantidad significativa o incluso una cantidad entera del fármaco se vuelve disponible para la absorción inmediata por 1) inyección, 2) inhalación y/o 3) consumo oral.

35

Hay tres patrones básicos de comportamiento que dan lugar al abuso de opioides. El primero implica individuos cuyo uso de fármacos opioideos empieza en el contexto del tratamiento médico y quienes obtienen sus suministros de fármacos a través de prescripciones de los médicos. El segundo comienza con el uso experimental o "recreativo" de fármacos y avanza a un uso más intensivo. Un tercer patrón de abuso implica usuarios quienes comienzan en una u otra de las formas precedentes pero más tarde cambian a los opioides orales tales como metadona, obtenida de programas de tratamiento de adicción organizados.

40

Hay diversas rutas de administración que un abusador puede intentar comúnmente para abusar de una formulación farmacológica que contenga opioides. Los métodos más comunes incluyen 1) parenteral (por ejemplo inyección intravenosa), 2) intranasal (por ejemplo, soplido) y 3) ingestión oral repetida de cantidades excesivas de comprimidos o cápsulas oralmente administrados. Otro modo de abuso de fármacos sólidos orales implica la extracción del componente opioide de la forma de dosificación mezclando primero la forma de dosificación con un disolvente adecuado (por ejemplo, agua) y después extraer posteriormente el componente opioide de la mezcla para su uso en una solución adecuada para la inyección intravenosa del opioide para lograr una "subida".

50

Se han realizado intentos para disminuir el abuso de fármacos opioides administrados oralmente. Estos intentos generalmente se han centrado en la inclusión de la forma de dosificación oral de un antagonista opioide que no es oralmente activo pero que sustancialmente bloquea los efectos analgésicos del opioide si uno intenta disolver el opioide y administrarlo parenteralmente.

55

Por ejemplo, los comprimidos disponibles en el mercado Talwin<sup>®</sup>NX de Sanofi-Winthrop contienen una combinación de pentazocina y naloxona. La pentazocina es un agonista parcial de los receptores  $\mu$  y también tiene afinidad por los receptores  $\kappa$ , mientras que la naloxona es un antagonista de los receptores  $\mu$ . Talwin<sup>®</sup>Nx contiene clorhidrato de pentazocina equivalente a 50 mg de ase y clorhidrato de naloxona equivalente a 0,5 mg de base. Talwin<sup>®</sup>Nx está indicado para el alivio del dolor moderado a grave. La cantidad de naloxona presente en esta combinación no tiene acción cuando se toma oralmente y no interferirá con la acción farmacológica de la pentazocina. Sin embargo, esta cantidad de naloxona dada por inyección tiene una acción antagonística profunda a los analgésicos opioides. De esta manera, la inclusión de naloxona se destina a frenar una forma de mal uso de la pentazocina oral, que se da cuando la forma de dosificación se solubiliza y se inyecta. Por lo tanto, esta dosificación tiene un potencial menor para el mal uso parenteral que las formulaciones de pentazocina orales previas.

60

65

La Patente de EE.UU. N.º 6.559.159 (Carrol et al.) describe el uso de antagonistas de los receptores kappa para el tratamiento de adicciones relacionadas con opioides. Un componente tal es la naltrexona, que está disponible en el mercado en forma de comprimidos Revia<sup>®</sup> para el tratamiento de la dependencia de alcohol y para el bloqueo de opioides administrados de forma exógena.

5 (Physicians Desk Reference 57<sup>a</sup> ed., Montvale, NJ.).

La Patente de EE.UU. N.º 6.375.957 (Kaiko et al.) describe en detalle la combinación de agonista opioide, AINE y un antagonista opioide oralmente activo. El fin de añadir el antagonista opioide es el mismo que el analizado anteriormente.

10 La Patente de EE.UU. N.º 4.457.933 (Gordon et al.) describe con detalle un método para disminuir tanto el abuso potencial oral como parenteral de agentes analgésicos tales como oxicodona, propoxifeno y pentazocina combinando una dosis analgésica de los agentes analgésicos con naloxona en intervalos específicos, relativamente estrechos.

15 La Patente de EE.UU. N.º 6.228.863 B1 (Palermo et al.) describe un método para reducir el abuso potencial de una forma de dosificación oral de un analgésico opioide, en el que se combina un agonista opioide oralmente activo con un antagonista opioide en una forma de dosificación oral que requiere al menos un proceso de extracción en dos etapas para separarse del agonista opioide, siendo la cantidad de antagonista opioide suficiente para contrarrestar efectos opioides si se extrae junto con el agonista opioide y se administra parenteralmente.

20 La técnica anterior describe varios métodos y composiciones distintos para minimizar el abuso de un fármaco que contiene opioides. Un método tal se analiza en la Patente de EE.UU. N.º 6.593.367 (Dewey et al.), que describe un método por el que el comportamiento relacionado con la adicción de un mamífero que padece tal adicción podría cambiarse por una combinación de fármacos. El método incluye administrar al mamífero una cantidad eficaz de gamma vinil GABA (GVG) o una sal farmacéuticamente aceptable, o un enantiómero o una mezcla racémica, donde la cantidad eficaz es suficiente para disminuir, inhibir o eliminar el comportamiento asociado al ansia o el uso de la combinación de fármacos abusados.

25 Las Patentes de EE.UU. N.º 4.175.119 y 4.459.278 (Porter et al.) describen composiciones y métodos útiles para la prevención de sobredosis accidentales y/o intencionales orales de un fármaco.

30 En resumen, se han realizado diversos intentos y se describen en la técnica anterior para desarrollar formas de dosificación disuasorias del abuso. Claramente existe una necesidad de un sistema de administración para las formulaciones de dosificación oral comúnmente usadas (por ejemplo, de liberación inmediata, de liberación sostenida o extendida y de liberación retrasada) de fármacos y en particular analgésicos tales como analgésicos opioides, para pacientes que buscan la terapia de fármacos y que disuada el abuso y minimice o reduzca el potencial de la dependencia física o psicológica.

35 **Sumario de la invención**

La presente invención es como se describe en las reivindicaciones adjuntas. Se desvela en el presente documento una composición farmacéutica terapéutica que incluye un analgésico, un polímero formador de gel, un tensioactivo presente en una cantidad suficiente para provocar la irritación nasal y un excipiente inerte en una cantidad suficiente para provocar la emesis si se ingiere más de una cantidad prescrita del analgésico incluido en la composición terapéutica. La presente invención también incluye una composición farmacéutica terapéutica que incluye un analgésico, un polímero formador de gel, un tensioactivo presente en una cantidad suficiente para provocar la irritación nasal, un emético en cantidad suficiente para provocar la emesis si se ingiere más de una cantidad prescrita del analgésico incluido en la composición terapéutica y al menos un disgregante.

45 En una realización, la composición farmacéutica terapéutica puede formarse en una dosis unitaria incluyendo un analgésico opioide, un polímero formador de gel, una cantidad irritante del tejido nasal de un tensioactivo, un emético en cantidad suficiente para provocar la emesis si se ingiere más de una cantidad prescrita del analgésico incluido en la composición terapéutica y al menos un disgregante. En una realización, el polímero incluye uno o más de óxido de polietileno (por ejemplo, que tiene un peso molecular promedio que varía de aproximadamente 300.000 a aproximadamente 5.000.000), alcohol polivinílico (por ejemplo, que tiene un peso molecular de aproximadamente 20.000 a 200.000), hidroxipropil metil celulosa (por ejemplo, que tiene un peso molecular de aproximadamente 10.000 a 1.500.000) y un carbómero (por ejemplo, que tiene un peso molecular que varía de aproximadamente 700.000 a 4.000.000.000), el irritante nasal incluye de aproximadamente el 1 al 5 por ciento en peso de lauril sulfato sódico y el emético incluye menos de aproximadamente 0,6 a 2,0 g de sulfato de cinc.

60 La presente invención también proporciona métodos para fabricar una composición farmacéutica adecuada para disuadir el abuso de fármacos incluyendo una o más etapas para proporcionar un analgésico, un polímero formador de gel que tiene una viscosidad adecuada, un irritante del tejido nasal y emético, controlar el peso molecular o la viscosidad del polímero formador de gel, controlar la cantidad de irritante del tejido nasal de manera que la irritación

del tejido nasal ocurra si se inhala, controlar la cantidad de emético de manera que la emesis ocurra solamente si se consume más de una cantidad prescrita del analgésico y combinar el analgésico, el polímero formador de gel, el irritante del tejido nasal y el emético para formar una composición terapéutica.

- 5 La presente invención incluye una composición farmacéutica terapéutica que incluye un analgésico, un polímero formador de gel, un tensioactivo presente en una cantidad suficiente para provocar la irritación del tejido mucoso, un emético en cantidad suficiente para provocar la emesis si se ingiere más de una cantidad prescrita del analgésico incluido en la composición terapéutica y al menos un disgregante.
- 10 Las composiciones y los métodos de la presente invención pueden disuadir el abuso del analgésico formando un gel viscoso tras el contacto con un disolvente de tal manera que el gel y el analgésico no puedan extraerse fácilmente en una jeringa y/o induciendo la irritación nasal si la composición se inhala y/o induciendo la emesis si se consume más de una cantidad de dosificación prescrita del analgésico.

15 **Breve descripción de los dibujos**

La presente invención se entenderá mejor examinando las siguientes figuras que ilustran ciertas propiedades de la presente invención en las que:

- 20 La Figura 1 muestra una cantidad en porcentaje de ciertos fármacos opioides disponibles en solución para la inyección después de que las formas de dosificación convencionales se aplasten y se expongan a un disolvente;
- La Figura 2 muestra una cantidad en porcentaje de ciertos fármacos opioides disponibles en solución para la inyección después de que las formas de dosificación de la presente invención se aplasten y se expongan a un disolvente;
- 25 La Figura 3 muestra una cantidad de fármaco recuperable a partir de un disolvente puesto en contacto con cinco realizaciones de la presente invención en comparación con una formulación convencional;
- 30 La Figura 4 muestra un perfil de disolución de seis realizaciones de la presente invención;
- La Figura 5a muestra diversos métodos usados para formular las formas de dosificación que tienen una o más propiedades disuasorias del abuso de la presente invención;
- 35 La Figura 5b muestra una forma de dosificación particular que tiene una o más propiedades disuasorias del abuso de la presente invención;
- La Figura 5c muestra una forma de dosificación particular que tiene una o más propiedades disuasorias del abuso de la presente invención y un disgregante;
- 40 La Figura 6 muestra un diagrama de flujo para la fabricación de una forma de dosificación de la presente invención; y
- 45 La Figura 7 muestra un perfil de disolución de tres formulaciones de liberación extendida de la presente invención.

Con referencia a las Figuras, los rasgos que son los mismos a través de las Figuras se denotan con los mismos números de referencia.

50 **Descripción detallada de la invención**

- La presente invención incluye una formulación disuasoria del abuso para reducir el potencial de uno o más de a) abuso parenteral, b) inhalación (por ejemplo, abuso intranasal) y/o c) abuso oral de un fármaco, normalmente un fármaco de tipo analgésico opioide, para la satisfacción de una dependencia física o fisiológica. En una realización,
- 55 la presente invención disuade del abuso parenteral proporcionando una composición farmacéutica que incluye un analgésico con uno o más agentes formadores de gel de tal manera que tras el contacto con un disolvente (por ejemplo, agua), el agente se hincha absorbiendo el disolvente de esta manera 1) atrapando el fármaco en una matriz de gel y/o 2) reduciendo o previniendo que una cantidad significativa del analgésico opioide se extraiga a una jeringa. En una realización, la presente invención disuade el abuso por inhalación proporcionando una composición farmacéutica que incluye un producto farmacéutico terapéuticamente activo (por ejemplo, un analgésico) con uno o
- 60 más irritantes del tejido de membrana mucoso, de la mucosa o del tejido mucoso (denominados colectivamente irritantes de la membrana mucosa). En una realización, el tejido mucoso es el tejido de pasaje nasal.

- Tras el contacto con una membrana mucosa, los irritantes inducen el dolor y/o la irritación temporales de las membranas y/o los tejidos para de esta manera disuadir el abuso. Por ejemplo, si se inhala por resoplido, la membrana mucosa en el pasaje nasal se irritará y resultará en dolor al individuo. En una realización, la presente
- 65

invención proporciona una composición farmacéutica que incluye un analgésico con uno o más eméticos, de tal manera que después del consumo oral de más de una cantidad normalmente prescrita de la forma de dosificación, se induce la emesis.

- 5 En una realización, dos o más de los disuasorios del abuso pueden combinarse en una composición de acuerdo con la presente invención.

La presente invención describe formulaciones que tienen propiedades disuasorias del abuso como se describe en el presente documento. Los ejemplos de formas de dosificación sólidas orales específicas que contienen morfina, hidrocodona y oxycodona se evaluaron usando métodos de ensayo analíticos adecuados, tales como espectrofotometría UV/VIS. En la evaluación, las formas de dosificación se aplastaron y se pusieron en contacto con una pequeña cantidad de agua (aproximadamente una cuchara de café o una cuchara de postre). Después de intentar disolver la forma de dosificación, el material resultante se extrajo en una jeringa, se midió el volumen y se cuantificó el contenido de opioide. Como se muestra en la Figura 1, casi el 100 % del opioide puede extraerse de las formulaciones convencionales. Comparativamente, como se muestra en la Figura 2, una formulación disuasoria del abuso de la presente invención para los mismos opioides, proporciona un porcentaje significativamente menor de opioide extraíble. Como se muestra en la Figura 1, aproximadamente el 93 %, el 103 % y el 99 % de los fármacos analgésicos opioides contenidos en una forma de dosificación eran recuperables usando las técnicas descritas anteriormente. Comparativamente, como se muestra en la Figura 2, usando un polímero disuasorio de la presente invención, solamente fueron recuperables el 9 %, el 5 % y el 6 % de los fármacos analgésicos opioides.

Se desvela en el presente documento una composición farmacéutica que incluye un analgésico opioide, uno o más agentes formadores de gel y uno o más irritantes de la membrana mucosa o irritantes del tejido del pasaje nasal.

- 25 Se desvela en el presente documento una composición farmacéutica, que incluye un analgésico, uno o más agentes formadores de gel y uno o más eméticos como se describe en el presente documento. Además, se desvela en el presente documento una composición farmacéutica, que incluye un analgésico opioide, uno o más irritantes de la membrana mucosa o irritantes del tejido del pasaje nasal y uno o más eméticos como se describe en el presente documento. También se desvela una composición farmacéutica que incluye un analgésico, uno o más agentes formadores de gel, uno o más irritantes de la membrana mucosa o irritantes del tejido del pasaje nasal y uno o más eméticos.

Cada uno de los componentes de la composición farmacéutica de la presente invención se describe con más detalle a continuación.

- 35 A. Fármacos adecuados para su uso con la presente invención

El fármaco usado en la presente invención es un analgésico.

- 40 Cualquier fármaco, sal de fármaco, análogo de fármaco, homólogo de fármaco o polimorfo terapéuticamente aceptables pueden usarse en la presente invención. En una realización, el fármaco puede administrarse oralmente. En ciertas realizaciones, se usan fármacos susceptibles al abuso. Los fármacos comúnmente susceptibles al abuso incluyen fármacos psicoactivos y analgésicos, incluyendo pero no limitado a opioides y fármacos que pueden provocar dependencia psicológica y/o física del fármaco.

45 Un fármaco para su uso en la presente invención puede ser uno o más de los siguientes: alfentanilo, anfetaminas, buprenorfina, butorfanol, carfentanilo, codeína, dezocina, diacetilmorfina, dihidrocodeína, dihidromorfina, difenoxilato, diprenorfina, etorfina, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, β-hidroxi-3-metilfentanilo, levo-α-acetilmadol, levorfanol, lofentanilo, meperidina, metadona, metilfenidato, morfina, nalbufina, nalmefeno, o-metilnaltrexona, naxolona, naltrexona, oxycodona, oximorfona, pentazocina, petidina, propoxifeno, remifentanilo, sufentanilo, tilidina y tramadol, sales, derivados, análogos, homólogos, polimorfos de los mismos y mezclas de cualquiera de los anteriores.

55 En una realización, una composición farmacéutica de la presente invención incluye uno o más opioides tales como hidrocodona, morfina y oxycodona y/o sales de los mismos, como el ingrediente terapéuticamente activo. Normalmente cuando se procesan en una forma de dosificación adecuada, como se describe con más detalle a continuación, el fármaco puede estar presente en tales formas de dosificación en una cantidad normalmente prescrita, normalmente de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 25 por ciento en una base en peso seco, basado en el peso total de la formulación.

60 Con respecto a los analgésicos en forma de dosis unitaria, una cantidad tal puede ser normalmente de aproximadamente 5, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175 o 200 mg. Más normalmente, el fármaco puede estar presente en una cantidad de 5 a 500 mg o incluso 5 a 200 mg. En otras realizaciones, una forma de dosificación contiene una cantidad apropiada de fármaco para proporcionar un efecto terapéutico.

65

## B. Polímeros formadores de gel

Como se describe anteriormente, la presente invención puede incluir uno o más polímeros formadores de gel. La cantidad total de agente formador de gel es normalmente de aproximadamente el 3 a aproximadamente el 40 por ciento en una base en peso seco de la composición.

Los polímeros formadores de gel adecuados incluyen compuestos que, tras el contacto con un disolvente (por ejemplo, agua), absorben el disolvente y se hinchan, formando de esta manera una sustancia viscosa o semi-viscosa que reduce significativamente y/o minimiza la cantidad de disolvente libre que puede contener una cantidad de fármaco solubilizado y que puede extraerse en una jeringa. El gel también puede reducir la cantidad global de fármaco extraíble con el disolvente atrapando el fármaco en una matriz de gel. En una realización, los polímeros formadores de gel típicos incluyen polímeros farmacéuticamente aceptables, normalmente polímeros hidrófilos, tales como hidrogeles.

En algunas realizaciones, los polímeros exhiben un alto grado de viscosidad tras el contacto con un disolvente adecuado. La alta viscosidad puede potenciar la formación de geles altamente viscosos cuando se realizan intentos por un abusador de aplastar y disolver los contenidos de una forma de dosificación en un vehículo acuoso e inyectarla intravenosamente.

Más específicamente, en ciertas realizaciones el material polimérico en la presente invención proporciona viscosidad a la forma de dosificación cuando se manipula. En tales realizaciones, cuando un abusador aplasta y disuelve la forma de dosificación en un disolvente (por ejemplo, agua o solución salina), se forma un gel viscoso o semi-viscoso. El aumento en la viscosidad de la solución desalienta al abusador de inyectar el gel intravenosa o intramuscularmente previniendo que el abusador transfiera cantidades suficientes de la solución a una jeringa para provocar una "subida" deseada una vez inyectado.

Los polímeros adecuados incluyen uno o más polímeros farmacéuticamente aceptables seleccionados de cualquier polímero farmacéutico que se someterá a un aumento de la viscosidad tras el contacto con un disolvente. Los polímeros preferidos incluyen óxido de polietileno, alcohol polivinílico, hidroxipropil metil celulosa y carbómeros. En realizaciones preferidas, los polímeros incluyen:

## a) Óxido de polietileno

En algunas realizaciones, el polímero incluye óxido de polietileno. El óxido de polietileno puede tener un peso molecular promedio que varía de aproximadamente 300.000 a aproximadamente 5.000.000, más preferentemente de aproximadamente 600.000 a aproximadamente 5.000.000 y lo más preferentemente al menos aproximadamente 5.000.000. En una realización, el óxido de polietileno incluye un óxido de polietileno de alto peso molecular.

En una realización, el tamaño de partícula promedio del óxido de polietileno varía de aproximadamente 840 a aproximadamente 2.000 micrómetros. En otra realización, la densidad del óxido de polietileno puede variar de aproximadamente 1,15 a aproximadamente 2.000 micrómetros. En otra realización, la densidad del óxido de polietileno puede variar de aproximadamente 1,15 a aproximadamente 1,26 g/ml. En otra realización, la viscosidad puede variar de aproximadamente 8.800 a aproximadamente 17.600 cps.

El óxido de polietileno usado en una formulación directamente comprimible de la presente invención es preferentemente un homopolímero que tiene grupos oxietileno que se repiten, es decir,  $-(O-CH_2-CH_2-)_n-$ , donde n puede variar de aproximadamente 2.000 a aproximadamente 180.000. Preferentemente, el óxido de polietileno es un homopolímero disponible en el mercado y farmacéuticamente aceptable que tiene un contenido de humedad de no más que aproximadamente el 1 % en peso. Los ejemplos de polímeros de óxido de polietileno disponibles en el mercado incluyen Polyox<sup>®</sup>, coagulante WSRN-1105 y/o WSR, disponibles de Dow Chemicals. En algunas realizaciones, los polímeros en polvo de óxido de polietileno pueden contribuir a un tamaño de partícula consistente en una formulación directamente comprimible y eliminan los problemas de la carencia de uniformidad del contenido y la posible segregación.

b) Alcohol polivinílico En una realización, el agente formador de gel incluye alcohol polivinílico. El alcohol polivinílico puede tener un peso molecular que varía de aproximadamente 20.000 a aproximadamente 200.000. La gravedad específica del alcohol polivinílico puede variar de aproximadamente 1,19 a aproximadamente 1,31 y la viscosidad de aproximadamente 4 a aproximadamente 65 cps. El alcohol polivinílico usado en la formulación es preferentemente un polímero sintético hidrosoluble representado por  $-(C_2H_4O-)_n-$ , donde n puede variar de aproximadamente 500 a aproximadamente 5.000. Los ejemplos de polímeros de alcohol polivinílico disponibles en el mercado incluyen PVA, USP, disponibles de Spectrum Chemical Manufacturing Corporation, New Brunswick, Nueva Jersey 08901.

c) Hidroxipropil metil celulosa En una realización, el agente formador de gel incluye hidroxipropil metil celulosa (Hipromelosa). La hidroxipropil metil celulosa puede tener un peso molecular que varía de aproximadamente 10.000 a aproximadamente 1.500.000 y normalmente de aproximadamente 5000 a aproximadamente 10.000, es decir, un polímero de hidroxipropil metil celulosa debajo peso molecular. La gravedad específica de la

hidroxipropil metil celulosa puede variar de aproximadamente 1,19 a aproximadamente 1,31, con una gravedad específica de aproximadamente 1,26 y una viscosidad de aproximadamente 3600 a 5600. La hidroxipropil metil celulosa usada en la formulación puede ser un polímero sintético hidrosoluble. Los ejemplos de polímeros de hidroxipropil metil celulosa adecuados disponibles en el mercado incluyen Methocel K100 LV y Methocel K4M, disponibles de Dow Chemicals.

d) Carbómeros En una realización, la presente invención incluye carbómeros. Los carbómeros pueden tener un peso molecular que varía de 700.000 a aproximadamente 4.000.000.000. La viscosidad del polímero puede variar de aproximadamente 4000 a aproximadamente 39.400 cps. Los ejemplos de carbómeros adecuados disponibles en el mercado incluyen carbopol 934P NF, carbopol 974P NF y carbopol 971P NF, disponibles de Noveon Pharmaceuticals.

Siguiendo las enseñanzas expuestas en el presente documento, otros agentes formadores de gel pueden incluir uno o más de los siguientes polímeros: etil celulosa, acetato de celulosa, acetato propionato de celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato ftalato de celulosa y triacetato de celulosa, éter de celulosa, éster de celulosa, éster éter de celulosa y celulosa, resinas acrílicas que comprenden copolímeros sintetizados a partir de ésteres del ácido acrílico y metacrílico, el polímero acrílico puede seleccionarse del grupo que consiste en copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianotilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de alquilamida ácido metacrílico, poli(metacrilato de metilo), polimetacrilato, copolímero de poli(metacrilato de metilo), poli(acrilamida), copolímero de metacrilato aminoalquilo, poli(anhídrido de ácido metacrílico) y copolímeros de glicidil metacrilato.

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

En una realización, el disuasorio del abuso, el agente formador de gel puede prevenir menos de o igual a aproximadamente el 95 %, el 94 %, el 70 %, el 60 %, el 54 %, el 50 %, el 45 %, el 40 %, el 36 %, el 32 %, el 30 %, el 27 %, el 20 %, el 10 %, el 9 %, el 6 %, el 5 % o el 2 % de la cantidad total de fármaco en una forma de dosificación de recuperarse de un disolvente en contacto con una forma de dosificación de la presente invención. Como se muestra en la Figura 3, las formulaciones A3, B3, C3, D3 y E3 reducen la cantidad de fármaco extraíble o recuperable de una forma de dosificación de la presente invención. Específicamente, la formulación A3 proporciona la recuperación del 26,77 % de la cantidad total de fármaco en la forma de dosificación, la formulación B3 proporciona la recuperación del 31,8 % de la cantidad total de fármaco en la forma de dosificación, la formulación C3 proporciona la recuperación del 35,75 % de la cantidad total de fármaco en la forma de dosificación, la formulación D3 proporciona la recuperación del 35,8 % de la cantidad total de fármaco en la forma de dosificación y la formulación E3 proporciona la recuperación del 42,5 % de la cantidad total de fármaco en la forma de dosificación. En la Figura 3, las cinco formulaciones A3 a E3 se comparan con una forma de dosificación convencional de oxicotina, que proporcionó una recuperación del 98,6 % de la cantidad total de fármaco en la forma de dosificación.

Las cinco formulaciones A3 a E3 se exponen en los Ejemplos 14 a 18, respectivamente.

Nótese que las formulaciones anteriormente descritas también tienen perfiles de disolución según se determina por el método USP de 2 paletas, como se muestra en la Figura 4. En particular, para las formulaciones A3 a E3, de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 82 % de cada formulación se disuelve después de aproximadamente 15 minutos y de aproximadamente el 80 % a aproximadamente el 95 % se disuelve después de 90 minutos. La Figura 4 incluye además el perfil de disolución de la Formulación F3. Con respecto a la Figura 4, la composición de la Formulación F3 se expone en el Ejemplo 19.

Los agentes formadores de gel descritos anteriormente pueden optimizarse además según sea necesario o se desee en términos de viscosidad, peso molecular, etc.

#### C. Irritantes de la membrana mucosa y/o irritantes del tejido del pasaje nasal

Como se describe anteriormente, la presente invención puede incluir uno o más irritantes de la membrana mucosa y/o irritantes del tejido del pasaje nasal que comprenden un tensioactivo. En una realización, los irritantes de la membrana mucosa y/o irritantes del tejido del pasaje nasal incluyen compuestos que generalmente se consideran farmacéuticamente inertes, aunque pueden inducir irritación. Tales compuestos incluyen tensioactivos. En una realización, los tensioactivos adecuados incluyen lauril sulfato sódico, poloxámero, monoésteres de sorbitán y monooleatos de glicerilo. Otros compuestos adecuados se cree que están dentro del conocimiento de un médico con habilidad en la materia relevante y pueden encontrarse en the Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4a Ed. (2003).

En una realización de la presente invención, el irritante puede estar presente en una cantidad del 1 al 20 por ciento en peso en una base sólida, preferentemente del 1 al 10 por ciento en peso en una base sólida. En otra realización, la cantidad de irritante puede estar presente en una cantidad del 5 al 15 por ciento en peso. En otra realización, el irritante puede estar presente en una cantidad de al menos el 5 por ciento en peso. En todavía otra realización, el

irritante puede estar presente en una cantidad del 1 al 5 por ciento en peso. En otra realización, la cantidad de irritante puede estar presente en una cantidad del 1 al 3 por ciento en peso.

En ciertas realizaciones, el irritante puede disuadir del abuso de una forma de dosificación cuando un abusador potencial altera la forma de dosificación de la presente invención. Específicamente, en tales realizaciones, cuando un abusador aplasta la forma de dosificación, el irritante se expone. El irritante desalienta la inhalación de la forma de dosificación induciendo dolor y/o irritación de la membrana mucosa y/o el tejido del pasaje nasal del abusador. En una realización, el irritante desalienta la inhalación (por ejemplo, a través del soplado por la nariz) induciendo dolor y/o irritación del tejido del pasaje nasal del abusador.

En una realización, la presente invención incluye uno o más irritantes de la membrana mucosa para provocar la irritación de membranas mucosas localizadas en cualquier lugar o en el cuerpo, incluyendo membranas de la boca, los ojos y el tracto intestinal. Tales composiciones pueden disuadir del abuso a través de vías orales, intra-oculares o rectales o vaginales.

Los irritantes anteriormente descritos pueden optimizarse adicionalmente según sea necesario o se desee en términos de concentración, gravedad de irritación, etc.

#### D. Eméticos

Como se describe anteriormente, la presente invención puede incluir uno o más eméticos o agentes inductores de la emesis. Preferentemente, el emético es un excipiente inerte farmacéuticamente aceptable que solamente induce la emesis después de que se ingiera una cierta cantidad umbral. En otra realización, el emético puede ser un emético farmacéuticamente activo.

En una realización, la cantidad de emético presente en una composición farmacéutica de la presente invención puede estar directamente atado a la cantidad de fármaco en la composición farmacéutica. De esta manera, controlando la cantidad del compuesto emético en la composición farmacéutica, la emesis puede evitarse si se siguen las direcciones de prescripción normales. Sin embargo, si se da una sobredosis por ingerir más de una cantidad prescrita de un fármaco en una composición farmacéutica de la presente invención, la cantidad de emético ingerido puede exceder la cantidad umbral necesaria para inducir la emesis.

En algunas realizaciones, la cantidad umbral de emético para inducir la emesis puede alcanzarse con las direcciones de prescripción normales se aumentan inapropiadamente por los factores de 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 veces, o más. De esta manera, en algunas realizaciones, la cantidad de emético presente en una composición farmacéutica de la presente invención es una cantidad de tal manera que la cantidad de emético ingerida no exceda la cantidad umbral necesaria para inducir la emesis hasta que un sujeto ingiera 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 veces más la cantidad de fármaco normalmente prescrito. En algunas realizaciones, la emesis puede evitar la muerte o enfermedad grave en el sujeto.

En una realización, el emético incluye sulfato de cinc. El sulfato de cinc es un excipiente, que puede inducir la emesis cuando se ingieren más de aproximadamente 0,6 a 2,0 g, normalmente más de aproximadamente 0,6 g. En una realización, un excipiente inerte farmacéuticamente aceptable que induce la emesis (por ejemplo, sulfato de cinc) puede estar presente a aproximadamente un 5 a un 6' por ciento en peso en una base sólida, o de aproximadamente el 5 al 40 por ciento en peso en una base sólida o aproximadamente un 5 a un 25 por ciento en peso en una base sólida más normalmente de aproximadamente un 5 a un 10 por ciento en peso en una base sólida.

En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden diseñarse fácilmente para inducir la emesis si se excede una dosificación prescrita y/o si las direcciones de prescripción no se siguen para las formas de dosificación que contienen una composición de la presente invención. En algunas realizaciones de la presente invención, una forma de dosificación puede incluir aproximadamente 0,01, 0,05, 0,1, 0,15, 0,2, 0,25, 0,3, 0,35, 0,4, 0,45, 0,5, 0,55, 0,6, 0,65, 0,7, 0,75, 0,8, 0,85, 0,90, 0,95, 1,0 gramos de un excipiente inerte farmacéuticamente aceptable que puede inducir la emesis (por ejemplo, sulfato de cinc) o un emético farmacéuticamente inerte. En otra realización, la presente invención incluye un excipiente inerte que puede inducir emesis (por ejemplo, sulfato de cinc) o un emético farmacéuticamente activo en una cantidad que es una suma de dos o más de las cantidades anteriormente descritas.

En otra realización, la presente invención puede incluir 1, 2, 3, 4 o 5 veces o más, de las cantidades anteriormente descritas de excipiente inerte farmacéuticamente aceptable que puede inducir emesis (por ejemplo, sulfato de cinc) o un emético farmacéuticamente activo. Normalmente, las realizaciones adecuadas de la presente invención incluyen de aproximadamente 0,1 g a aproximadamente 2,0 g de sulfato de cinc. En otras realizaciones la presente invención puede incluir de aproximadamente 0,6 a menos de aproximadamente 2,0 g de sulfato de cinc.

Por ejemplo, en una realización, si un médico desea crear una forma de dosificación que inducirá emesis solamente después de que se ingieran cuatro o más formas de dosificación, la cantidad de sulfato de cinc en cada forma de



dosificación no deberá exceder aproximadamente 0,19 g. De esta manera, si se ingieren tres formas de dosificación, la cantidad de emético es 0,57 g, que es menos de una cantidad umbral típica del emético particular. Sin embargo, si se ingiere una cuarta forma de dosificación que tiene 0,19 g de sulfato de cinc, la cantidad de emético excede la cantidad umbral y se induce la emesis.

5 Los eméticos descritos anteriormente pueden optimizarse adicionalmente según sea necesario o se desee en términos de concentración en la composición farmacéutica, etc.

10 Otros eméticos adecuados pueden incluir uno o más de cefalina, metil cefalina, psicotrina, O-metilpsicotrina, cloruro de amonio, cloruro potásico, sulfato magnésico, gluconato ferroso, sulfato ferroso, aloína y emetina.

#### E. Otros ingredientes

15 La presente invención también puede incluir opcionalmente otros ingredientes para potenciar la fabricación de la forma de dosificación a partir de una composición farmacéutica de la presente invención y/o alterar el perfil de liberación de una forma de dosificación que incluye una composición farmacéutica de la presente invención.

20 Algunas realizaciones de la presente invención incluyen una o más cargas / diluyentes farmacéuticamente aceptables. En una realización, Avicel PH (celulosa microcristalina) es una carga usada en la formulación. El Avicel PH puede tener un tamaño de partícula promedio que varía de 20 a aproximadamente 200  $\mu\text{m}$ , con preferencia aproximadamente 100  $\mu\text{m}$ . La densidad varía de 1,512-1,668  $\text{g}/\text{cm}^3$ . El Avicel PH debe tener un peso molecular de aproximadamente 36.000. La eficacia de Avicel PH es óptima cuando está presente en una cantidad de aproximadamente el 10 al 65 por ciento, en peso en una base sólida, de la formulación. Las cargas típicas pueden estar presentes en cantidades del 10 al 65 por ciento en peso en una base en peso seco. Otros ingredientes pueden

25 incluir azúcares y/o polioles. Otros ingredientes pueden incluir también fosfato cálcico dibásico que tiene un tamaño de partícula de aproximadamente 75 a aproximadamente 425 micrómetros y una densidad de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,5  $\text{g}/\text{ml}$ , así como sulfato cálcico que tiene un tamaño de partícula de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 micrómetros y una densidad de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 1,3  $\text{g}/\text{ml}$  y mezclas de los mismos. Además, también puede incluirse lactosa que tiene un tamaño de partícula de aproximadamente 20 a aproximadamente 400 micrómetros y una densidad de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 0,9  $\text{g}/\text{ml}$ .

30 En algunas realizaciones de la invención, las cargas que pueden estar presentes a aproximadamente un 10 a un 65 por ciento en peso en una base en peso seco, también funcionan como aglutinantes en que no solamente imparten propiedades cohesivas al material dentro de la formulación, sino que también aumentan el peso voluminoso de una formulación directamente comprimible (como se describe a continuación) para lograr un peso de formulación aceptable para la compresión directa. En algunas realizaciones, las cargas adicionales no necesitan proporcionar el mismo nivel de propiedades cohesivas que los aglutinantes seleccionados, pero pueden ser capaces de contribuir a la

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

40 En una realización, la presente invención puede incluir uno o más disgregantes farmacéuticamente aceptables. Tales disgregantes se conocen por un experto en la materia. En la presente invención, los disgregantes pueden incluir, pero no se limitan a, glicolato de almidón sódico (Explotab®) que tiene un tamaño de partícula de aproximadamente 104 micrómetros y una densidad de aproximadamente 0,756  $\text{g}/\text{ml}$ , almidón (por ejemplo, Almidón 21) que tiene un tamaño de partícula de aproximadamente 2 a aproximadamente 32 micrómetros y una densidad de aproximadamente 0,462  $\text{g}/\text{ml}$ , Crospovidona® que tiene un tamaño de partícula de aproximadamente 400 micrómetros y una densidad de aproximadamente 1,22  $\text{g}/\text{ml}$  y croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol) que tiene un tamaño de partícula de aproximadamente 37 a aproximadamente 73,7 micrómetros y una densidad de aproximadamente 0,529  $\text{g}/\text{ml}$ . El disgregante seleccionado debe contribuir a la capacidad de compresión, la capacidad de fluidez y la homogeneidad de la formulación. Además el disgregante puede minimizar la segregación y proporcionar un perfil de liberación inmediata a la formulación. En algunas realizaciones, el disgregante o disgregantes están presentes en una cantidad de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 25 por ciento en peso en una base sólida de la formulación directamente comprimible.

45 En una realización, la presente invención puede incluir uno o más deslizantes farmacéuticamente aceptables, incluyendo pero no limitados a dióxido de silicio coloidal. En una realización, puede usarse dióxido de silicio coloidal (Cab-O-Sil®) que tiene una densidad de aproximadamente 0,029 a aproximadamente 0,040  $\text{g}/\text{ml}$  para mejorar las características de fluidez de la formulación. Tales deslizantes pueden proporcionarse en una cantidad de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 1 por ciento en peso de la formulación en una base sólida. Se entenderá, basado en esta invención, sin embargo, que aunque el dióxido de silicio coloidal es un deslizante particular, podrían usarse otros deslizantes que tengan propiedades similares que se conozcan o a desarrollarse con la condición de que sean compatibles con otros excipientes y el ingrediente activo en la formulación y que no afecten significativamente a la fluidez, la homogeneidad y la capacidad de compresión de la formulación.

En una realización, la presente invención puede incluir uno o más lubricantes farmacéuticamente aceptables, incluyendo pero no limitados a estearato magnésico. En una realización, el estearato magnésico tiene un tamaño de partícula de aproximadamente 450 a aproximadamente 550 micrómetros y una densidad de aproximadamente 1,00 a aproximadamente 1,80 g/ml. En una realización, el estearato magnésico puede contribuir a reducir la fricción entre una pared de matriz y una composición farmacéutica de la presente invención durante la compresión y puede facilitar la eyección de los comprimidos, facilitando de esta manera el procesamiento. En algunas realizaciones, el lubricante resiste la adhesión a los punzones y la matriz y/o ayuda en el flujo del polvo en una tolva y/o hacia una matriz. En una realización de la presente invención, se usa estearato magnésico que tiene un tamaño de partícula de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 micrómetros y una densidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,1 g/ml en una composición farmacéutica. En ciertas realizaciones, un lubricante debe formar hasta aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 2 por ciento en peso de la formulación en una base sólida. Los lubricantes adecuados son estables y no polimerizan dentro de la formulación una vez combinada. Otros lubricantes conocidos en la técnica o a desarrollarse que exhiben propiedades aceptables o comparables incluyen ácido esteárico, aceites hidrogenados, fumarato de estearilo sódico, polietilenglicoles y Lubritab®.

En ciertas realizaciones, los criterios más importantes para la selección de excipientes son que los excipientes deben lograr buena uniformidad del contenido y liberar el ingrediente activo según se desee. Los excipientes, teniendo excelentes propiedades de unión y homogeneidad, así como buena capacidad de compresión, cohesividad y fluidez en forma combinada, minimizan la segregación de los polvos en la tolva durante la compresión directa.

En otra realización, la presente invención puede incluir un antagonista opioide además de los otros ingredientes, o como un sustituto para uno de los otros ingredientes disuasorios del abuso de una formulación de la presente invención. Los antagonistas adecuados se describen anteriormente. Un antagonista particular incluye naloxona. Como se describe anteriormente, normalmente la naloxona no tiene acción cuando se toma oralmente y no interferirá con la acción farmacológica de un agonista opioide. Sin embargo, cuando se da por inyección la naloxona puede tener profunda acción antagonística con los agonistas opioides. Un antagonista apropiado puede usarse también en combinación con uno o más de los agentes formadores de gel, irritantes de la membrana mucosa y/o irritantes del tejido del pasaje nasal o los eméticos en la presente invención. Un antagonista apropiado también puede usarse como un sustituto para uno o más de los agentes formadores de gel, irritantes de la membrana mucosa y/o irritantes del tejido del pasaje nasal o los eméticos en la presente invención. Los antagonistas del receptor de opioides adecuados pueden incluir pero no se limitan a los antagonistas descritos en las Patentes de EE.UU. N.º 6.559.159 y 6.375.957, el contenido completo de las cuales se incorpora de esta manera por referencia.

#### 35 F. Formas de dosificación de la presente invención

Una composición farmacéutica de la presente invención que incluye uno o más componentes farmacológicos, uno o más agentes formadores de gel, irritantes de la membrana mucosa y/o irritantes del tejido del pasaje nasal y eméticos y opcionalmente otros ingredientes, puede modificarse adecuadamente y procesarse para formar una forma de dosificación de la presente invención. Como se denomina en el presente documento y en las Figuras 5a, 5b, 5c y 6, una "composición disuasoria del abuso" o "ADC" (por sus siglas en inglés, marcada "40" en estas Figuras) incluye una composición que tiene uno o más agentes formadores de gel y/o irritantes de la membrana mucosa y/o irritantes del tejido del pasaje nasal y/o eméticos de acuerdo con las enseñanzas expuestas en el presente documento. De esta manera, una composición disuasoria del abuso puede formarse en capas sobre, recubrirse sobre, aplicarse a, mezclarse con, formarse en una matriz con y/o combinarse con un fármaco y opcionalmente otros ingredientes, proporcionando de esta manera una composición terapéutica de la presente invención.

Como se muestra en la Figura 5a, una composición disuasoria del abuso puede combinarse con un fármaco y/o un analgésico opioide (por ejemplo, hidrocodona) en una o más formas de dosificación en capas. De acuerdo con la presente invención, el fármaco 50 puede ser una capa sobre o cerca de la superficie (I) de la ADC 40 de la presente invención, o colocarse en sándwich entre dos o más capas distintas (II y III) de la ADC 40 de la presente invención. En otras realizaciones, el fármaco 50 puede ser un recubrimiento (IV) sobre la ADC 40. El fármaco 50 puede ser cualquiera de los ingredientes farmacéuticamente activos (por ejemplo, opioides) descritos en el presente documento y puede combinarse con otros excipientes, por ejemplo disgregantes incluyendo pero no limitados a glicolato de almidón sódico o Explotab®.

Como se muestra en la Figura 5b una composición disuasoria del abuso 40 de la presente invención puede combinarse con un fármaco 50, por ejemplo, hidrocodona, en una mezcla combinada. En tales realizaciones, el fármaco 50 y la ADC 40 pueden mezclarse igualmente.

Como se muestra en la Figura 5c una composición disuasoria del abuso 40 de la presente invención puede combinarse con un fármaco 50, por ejemplo, hidrocodona, en una mezcla combinada con otros ingredientes 60, por ejemplo, un disgregante.

65 La Figura 6 muestra una realización de la presente invención para fabricar una forma de dosificación de la presente invención. Específicamente, una primera etapa (etapa 1) de la Figura 4 muestra el fármaco 50 combinado con la

composición disuasoria del abuso **40** de la presente invención. La ADC **40** puede contener uno o más agentes formadores de gel y/o irritantes de la membrana mucosa y/o irritantes del tejido del pasaje nasal y/o eméticos de acuerdo con las enseñanzas expuestas en el presente documento. En una segunda etapa (etapa 2), la combinación del fármaco **50** y la ADC **40** puede combinarse después con otros ingredientes **60**, por ejemplo, disgregantes y lubricantes, para formar una mezcla **100**. Por último, en una tercera etapa (etapa 3) la combinación **100** puede procesarse después usando prácticas convencionales **110**, por ejemplo, compresión, en una forma de dosificación unitaria adecuada **120**, por ejemplo comprimidos.

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

Los comprimidos que incluyen las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser comprimidos de compresión directa o comprimidos de compresión no directa. En una realización, una forma de dosificación de la presente invención puede realizarse por granulación húmeda y por granulación seca (por ejemplo, golpeteo o compactación por rodillo). El método de preparación y el tipo de excipientes se seleccionan para dar a la formulación de comprimido características físicas deseadas que permiten la rápida compresión de los comprimidos. Después de la compresión, los comprimidos deben tener un número de atributos adicionales tales como apariencia, dureza, capacidad de desintegración y un perfil de disolución aceptable.

La elección de las cargas y otros excipientes depende normalmente de las propiedades químicas y físicas del fármaco, del comportamiento de la mezcla durante el procesamiento y de las propiedades de los comprimidos finales. El ajuste de tales parámetros se entiende que está dentro del entendimiento general de un experto en la materia relevante. Las cargas y los excipientes relevantes se describen con más detalle anteriormente.

La fabricación de una forma de dosificación de la presente invención puede implicar la compresión directa y los métodos de granulación húmeda y seca, incluyendo golpeteo y compactación por rodillo. Sin embargo, en la presente invención, se prefiere usar técnicas de compresión directa debido al tiempo de procesamiento menor y las ventajas de coste.

En consecuencia y como se describe además a continuación, una composición farmacéutica directamente comprimible de la presente invención puede diseñarse siguiendo las enseñanzas expuestas en el presente documento que pueden disuadir de uno o más de a) abuso parenteral de un fármaco, b) abuso por inhalación de un fármaco y c) abuso oral de un fármaco.

Tales composiciones y formas de dosificación se forman de acuerdo con la presente invención como se describen. Las etapas para fabricar las composiciones o las formas de dosificación incluyen la etapa de proporcionar uno o más fármacos y/o analgésicos descritos anteriormente y una cantidad de un polímero formador de gel que tiene un peso molecular o una viscosidad deseados como se describe anteriormente y/o proporcionar un irritante del tejido nasal y/o proporcionar un emético en las cantidades como se describen anteriormente.

Controlando el peso molecular y/o la viscosidad del polímero formador de gel y/o controlando la cantidad de irritante de la membrana mucosa y/o el irritante del tejido nasal de tal manera que la irritación del tejido nasal ocurra si la composición se inhala (por ejemplo, soplando) y/o controlando la cantidad de emético de tal manera que se asegure la emesis si se consume más de una cantidad prescrita del analgésico, puede formarse una composición terapéutica adecuada para su uso para disuadir del abuso de fármacos. Las composiciones de acuerdo con la presente invención pueden disuadir del abuso del analgésico (1) formando una sustancia viscosa tras el contacto con un disolvente de tal manera que la sustancia y el analgésico no puedan extraerse fácilmente en una jeringa y/o (2) induciendo la irritación de la membrana mucosa y/o la irritación del tejido nasal si la composición se inhala y/o (3) induciendo la emesis si se consume más de una cantidad prescrita del analgésico.

La presente invención puede usarse para fabricar formulaciones de liberación inmediata y de liberación controlada de fármacos. Las formulaciones de liberación controlada pueden incluir preparaciones de dosificación sólidas orales de liberación retardada y de liberación extendida. Los Ejemplos 25 (formulación A7 de la Figura 7), 26 (formulación B7 de la Figura 7) y 27 (formulación C7 de la Figura 7) proporcionan realizaciones de la invención que pueden proporcionar la liberación controlada de un fármaco. Los perfiles de liberación de las formas de dosificación de liberación controlada de la presente invención se muestran en la Figura 7. Las formas de dosificación en la Figura 7 incluyen bitartrato de hidrocodona (HCBT) como un principio activo. Como se muestra en la Figura 7, de aproximadamente el 80 al 95 % del fármaco en una forma de dosificación de liberación controlada de la presente invención se libera después de aproximadamente 10 horas, en comparación con una forma de dosificación (una forma de dosificación convencional) que se disuelve al menos un 75 % después de aproximadamente 45 minutos. Otras formulaciones opioides que tienen un efecto extendido, que pueden modificarse para incluir además una o más de las composiciones disuasorias del abuso de la presente invención, se describen en la Patente de EE.UU. N.º 6.572.885.

Ciertos aspectos de la presente invención pueden entenderse mejor según se ilustra por los siguientes ejemplos, que se entienden a modo de ilustración y no de limitación

## 5 Ejemplo de Referencia 1

Una formulación de compresión directa, como se muestra en la Tabla 1, para un analgésico opioide de liberación inmediata, por ejemplo bitartrato de hidrocodona, se formó un comprimido que tenía 5 mg de bitartrato de hidrocodona pesando cada componente separadamente y mezclando el bitartrato de hidrocodona y el polímero en un mezclador V durante aproximadamente 5 a 10 minutos en condiciones de baja cizalla o en un mezclador de alta cizalla mezclando de 2 a 5 minutos. Los otros excipientes de formulación se añadieron a la mezcla anterior exceptuando el lubricante y se mezclaron a la misma velocidad durante 5 a aproximadamente 10 minutos adicionales. Finalmente, el lubricante, estearato magnésico se añadió a la formulación y se mezcló a la misma velocidad durante unos 3 a 5 minutos adicionales. Esta matriz polimérica que contiene el fármaco y otros excipientes se comprimó adicionalmente en una prensa compresora rotativa para formar comprimidos farmacéuticamente aceptables.

Se monitorizó el peso, la dureza, el grosor y la friabilidad de los comprimidos. Se ensayaron las pruebas, las características de liberación (método de disolución *in vitro*) y las propiedades disuasorias del abuso de los comprimidos.

Las muestras de los comprimidos se sometieron a ensayos de disolución usando el Aparato 2 USP (Farmacopea de los EE.UU. XXVI, 2003), a velocidad 50 rpm a 37 °C, en agua purificada como medio de disolución durante un periodo de 90 minutos. El criterio de disolución aceptable es no menos del 75 por ciento del fármaco disuelto en 45 minutos.

Para evaluar las propiedades disuasorias del abuso de la formulación se ha desarrollado un método que imita el método de abuso del abusador de la calle.

- (i) Los comprimidos se aplastan y el polvo resultante se coloca en una cuchara de postre/de café.
- (ii) La cantidad de agua medida se añade a la cuchara. Los contenidos de la cuchara se calientan durante aproximadamente 1 a 2 minutos.
- (iii) Los contenidos de la cuchara se extraen usando una jeringa equipada con una aguja.
- (iv) El volumen de la muestra retirada de la cuchara se mide y se ensayan los contenidos de la jeringa para el principio activo, usando un método de ensayo analítico adecuado tal como espectrofotometría UV / VIS.

Tabla 1

Componente	Peso (mg)/comprimido
Bitartrato de hidrocodona	5
Alcohol polivinílico	160
Avicel PH 102	333
Almidón 21	54
Sulfato de cinc	30
Explotab	15
Cab-O-Sil	1,5
Estearato magnésico	1,5
<b>Total</b>	<b>600</b>

Se cumplió un criterio de disolución *in vitro* de NLT 75 % del fármaco disuelto en 45 minutos.

El fármaco extraído por el método de ensayo de abuso detallado anteriormente fue aproximadamente el 34 por ciento.

## 45 Ejemplo de Referencia 2

Tabla 2

Componente	Peso (mg)/comprimido
Bitartrato de hidrocodona	5
Alcohol polivinílico	160
Crospovidona	90
Avicel PH 102	120
Almidón 21	43
Sulfato de cinc	30
Cab-O-Sil	1

Estearato magnésico	1
<b>Total</b>	<b>450</b>

Como se muestra por la Tabla 2, se preparó una formulación de compresión directa de bitartrato de hidrocodona de formulación de liberación inmediata que incluye una dosificación de 5 mg de bitartrato de hidrocodona y se ensayó usando las condiciones de combinación y el procedimiento como se indican en el Ejemplo 1.

5

Se cumplió un criterio de disolución *in vitro* de NLT 75 % del fármaco disuelto en 45 minutos.

El fármaco extraído por el método de ensayo de abuso fue aproximadamente el 31 por ciento.

### 10 Ejemplo 3

Tabla 3

<b>Componente</b>	<b>Peso (mg)/comprimido</b>
Bitartrato de hidrocodona	5
Poliox	70
Crospovidona	152
Avicel PH 102	304
Sulfato de cinc	150
Lauril sulfato sódico	1
Cab-O-Sil	14
Estearato magnésico	4
<b>Total</b>	<b>700</b>

Como se muestra por la Tabla 3, se preparó una formulación de compresión directa de bitartrato de hidrocodona de formulación de liberación inmediata que incluye una dosificación de 5 mg de bitartrato de hidrocodona y se ensayó usando las condiciones de combinación y el procedimiento como se indican en el Ejemplo 1.

15

Se cumplió un criterio de disolución *in vitro* de NLT 75 % del fármaco disuelto en 45 minutos.

20 El fármaco extraído por el método de ensayo de abuso fue aproximadamente el 11 por ciento.

### Ejemplo 4

Tabla 4

<b>Componente</b>	<b>Peso (mg)/comprimido</b>
Bitartrato de hidrocodona	5
Alcohol polivinílico	80
Poliox	15
Avicel PH 102	300
Sulfato de cinc	50
Lauril sulfato sódico	7
Crospovidona	100
Cab-O-Sil	2
Estearato magnésico	1
<b>Total</b>	<b>560</b>

25

Como se muestra por la Tabla 4, se preparó una formulación de compresión directa de bitartrato de hidrocodona de formulación de liberación inmediata que incluye una dosificación de 5 mg de bitartrato de hidrocodona y se ensayó usando las condiciones de combinación y el procedimiento como se indican en el Ejemplo 1.

30 Se cumplió un criterio de disolución *in vitro* de NLT 75 % del fármaco disuelto en 45 minutos.

El fármaco extraído por el método de ensayo de abuso fue aproximadamente el 6,5 por ciento.

### Ejemplo 5

35

Tabla 5

<b>Componente</b>	<b>Peso (mg)/comprimido</b>
Bitartrato de hidrocodona	5
Metocel K100 LV	25
Avicel PH 102	300
Sulfato de cinc	50
Lauril sulfato sódico	7

Crospovidona	100
Cab-O-Sil	2
Estearato magnésico	1
<b>Total</b>	<b>490</b>

Como se muestra por la Tabla 5, se preparó una formulación de compresión directa de bitartrato de hidrocodona de formulación de liberación inmediata que incluye una dosificación de 5 mg de bitartrato de hidrocodona y se ensayó usando las condiciones de combinación y el procedimiento como se indican en el Ejemplo 1.

5

Se cumplió un criterio de disolución *in vitro* de NLT 75 % del fármaco disuelto en 45 minutos.

El fármaco extraído por el método de ensayo de abuso fue aproximadamente el 17 por ciento.

#### 10 Ejemplo 6

Tabla 6

<b>Componente</b>	<b>Peso (mg)/comprimido</b>
Clorhidrato de oxicodona	5
Poliox	25
Avicel PH 102	300
Sulfato de cinc	50
Lauril sulfato sódico	7
Crospovidona	100
Cab-O-Sil	2
Estearato magnésico	1
<b>Total</b>	<b>490</b>

Como se muestra por la Tabla 6, se preparó una formulación de compresión directa de clorhidrato de oxicodona de formulación de liberación inmediata que incluye una dosificación de 5 mg de clorhidrato de oxicodona y se ensayó usando las condiciones de combinación y el procedimiento como se indican en el Ejemplo 1.

15

Se cumplió un criterio de disolución *in vitro* de NLT 70 % del fármaco disuelto en 45 minutos.

20 El fármaco extraído por el método de ensayo de abuso fue aproximadamente el 9 por ciento.

Tabla 7

<b>Componente</b>	<b>Peso (mg)/comprimido</b>
Sulfato de morfina	20
Poliox	20
Avicel PH 102	300
Sulfato de cinc	50
Lauril sulfato sódico	7
Crospovidona	100
Cab-O-Sil	2
Estearato magnésico	1
<b>Total</b>	<b>500</b>

Como se muestra por la Tabla 7, se preparó una formulación de compresión directa de sulfato de morfina de formulación de liberación inmediata que incluye una dosificación de 20 mg de sulfato de morfina y se ensayó usando las condiciones de combinación y el procedimiento como se indican en el Ejemplo 1.

25

Se cumplió un criterio de disolución *in vitro* de NLT 75 % del fármaco disuelto en 45 minutos.

30 El fármaco extraído por el método de ensayo de abuso fue aproximadamente el 16 por ciento.

#### Ejemplo de Referencia 8

Tabla 8

<b>Componente</b>	<b>Peso (mg)/comprimido</b>
Sulfato de morfina	20
Alcohol polivinílico	160
Avicel PH 102	318
Sulfato de cinc	30
Explotab	30
Almidón 21	54

Cab-O-Sil	1,5
Estearato magnésico	1,5
<b>Total</b>	<b>615</b>

Como se muestra por la Tabla 8, se preparó una formulación de compresión directa de sulfato de morfina de formulación de liberación inmediata que incluye una dosificación de 20 mg de sulfato de morfina y se ensayó usando las condiciones de combinación y el procedimiento como se indican en el Ejemplo 1.

5 Se cumplió un criterio de disolución *in vitro* de NLT 75 % del fármaco disuelto en 45 minutos.

El fármaco extraído por el método de ensayo de abuso fue aproximadamente el 12 por ciento.

10 **Ejemplo 9**

Tabla 9

<b>Componente</b>	<b>Peso (mg)/comprimido</b>
Sulfato de morfina	40
Poliox	15
Avicel PH 102	300
Sulfato de cinc	50
Lauril sulfato sódico	7
Crospovidona	100
Cab-O-Sil	2
Estearato magnésico	1
<b>Total</b>	<b>515</b>

Como se muestra por la Tabla 9, se preparó una formulación de compresión directa de sulfato de morfina de formulación de liberación inmediata que incluye una dosificación de 40 mg de sulfato de morfina y se ensayó usando las condiciones de combinación y el procedimiento como se indican en el Ejemplo 1.

15

Se cumplió un criterio de disolución *in vitro* de NLT 75 % del fármaco disuelto en 45 minutos.

20 El fármaco extraído por el método de ensayo de abuso fue aproximadamente el 15 por ciento.

**Ejemplo de Referencia 10**

Tabla 10

<b>Componente</b>	<b>Peso (mg)/comprimido</b>
Sulfato de morfina	40
Alcohol polivinílico	200
Avicel PH 102	278
Sulfato de cinc	30
Explotab	30
Almidón 21	54
Cab-O-Sil	1,5
Estearato magnésico	1,5
<b>Total</b>	<b>635</b>

25 Como se muestra por la Tabla 10, se preparó una formulación de compresión directa de sulfato de morfina de formulación de liberación inmediata que incluye una dosificación de 40 mg de sulfato de morfina y se ensayó usando las condiciones de combinación y el procedimiento como se indican en el Ejemplo 1.

30 Se cumplió un criterio de disolución *in vitro* de NLT 75 % del fármaco disuelto en 45 minutos.

El fármaco extraído por el método de ensayo de abuso fue aproximadamente el 6 por ciento.

**Ejemplo de Referencia 11**

35

Tabla 11

<b>Componente</b>	<b>Peso (mg)/comprimido</b>
Bitartrato de hidrocodona	7,5
Poliox	25
Avicel PH 102	297,5
Crospovidona	100
Sulfato de cinc	50

Lauril sulfato sódico	7
Cab-O-Sil	2
Estearato magnésico	1
<b>Total</b>	<b>490</b>

Como se muestra por la Tabla 11, se preparó una formulación de compresión directa de bitartrato de hidrocodona de formulación de liberación inmediata que incluye una dosificación de 7,5 mg de bitartrato de hidrocodona y se ensayó usando las condiciones de combinación y el procedimiento como se indican en el Ejemplo 1.

5

Se cumplió un criterio de disolución *in vitro* de NLT 75 % del fármaco disuelto en 45 minutos.

El fármaco extraído por el método de ensayo de abuso fue aproximadamente el 5 por ciento.

10 **Ejemplo 12**

Tabla 12

<b>Componente</b>	<b>Peso (mg)/comprimido</b>
Bitartrato de hidrocodona	10
Alcohol polivinílico	80
Poliox	15
Avicel PH 102	295
Crospovidona	100
Sulfato de cinc	50
Lauril sulfato sódico	7
Cab-O-Sil	2
Estearato magnésico	1
<b>Total</b>	<b>560</b>

Como se muestra por la Tabla 12, se preparó una formulación de compresión directa de bitartrato de hidrocodona de formulación de liberación inmediata que incluye una dosificación de 10 mg de bitartrato de hidrocodona y se ensayó usando las condiciones de combinación y el procedimiento como se indican en el Ejemplo 1. Se cumplió minutos.

15

El fármaco extraído por el método de ensayo de abuso fue aproximadamente el 9,5 por ciento.

20 **Ejemplo 13**

Tabla 13

<b>Componente</b>	<b>Peso (mg)/comprimido</b>
Bitartrato de hidrocodona	5
Carbopol 971P	10
Avicel PH 102	300
Crospovidona	100
Sulfato de cinc	50
Lauril sulfato sódico	7
Cab-O-Sil	2
Estearato magnésico	1
<b>Total</b>	<b>490</b>

Como se muestra por la Tabla 13, se preparó una formulación de compresión directa de bitartrato de hidrocodona de formulación de liberación inmediata que incluye una dosificación de 5 mg de bitartrato de hidrocodona y se ensayó usando las condiciones de combinación y el procedimiento como se indican en el Ejemplo 1.

25

Se cumplió un criterio de disolución *in vitro* de NLT 75 % del fármaco disuelto en 45 minutos.

30 El fármaco extraído por el método de ensayo de abuso fue aproximadamente el 27 por ciento.

**Ejemplo de Referencia 14**

Tabla 14: Formulación A3

<b>Componente</b>	<b>Peso (mg)/comprimido</b>
Bitartrato de hidrocodona	5
Alcohol polivinílico	160
Avicel PH 102	318
Sulfato de cinc	30
Almidón 21	54



Explotab	30
Cab-O-Sil	1,5
Estearato magnésico	1,5
<b>Total</b>	<b>600</b>

Como se muestra por la Tabla 14, se preparó una formulación de compresión directa de bitartrato de hidrocodona de formulación de liberación inmediata que incluye una dosificación de 5 mg de bitartrato de hidrocodona y se ensayó usando las condiciones de combinación y el procedimiento como se indican en el Ejemplo 1.

5

Una disolución *in vitro* mostró que aproximadamente un 62 % del fármaco se disolvió en 45 minutos.

El fármaco extraído por el método de ensayo de abuso fue aproximadamente el 26,77 por ciento.

10 **Ejemplo de Referencia 15**

Tabla 15: Formulación B3

<b>Componente</b>	<b>Peso (mg)/comprimido</b>
Bitartrato de hidrocodona	5
Alcohol polivinílico	160
Avicel PH 102	333
Sulfato de cinc	30
Explotab	15
Almidón 21	54
Cab-O-Sil	1,5
Estearato magnésico	1,5
<b>Total</b>	<b>600</b>

15 Como se muestra por la Tabla 15, se preparó una formulación de compresión directa de bitartrato de hidrocodona de formulación de liberación inmediata que incluye una dosificación de 5 mg de bitartrato de hidrocodona y se ensayó usando las condiciones de combinación y el procedimiento como se indican en el Ejemplo 1.

Una disolución *in vitro* mostró que aproximadamente un 72 % del fármaco se disolvió en 45 minutos.

20

El fármaco extraído por el método de ensayo de abuso fue aproximadamente el 31,8 por ciento.

**Ejemplo de Referencia 16**

Tabla 16: Formulación C3

<b>Componente</b>	<b>Peso (mg)/comprimido</b>
Bitartrato de hidrocodona	5
Alcohol polivinílico	160
Avicel PH 102	120
Sulfato de cinc	30
Crospovidona (PVP XL)	40
Almidón 21	43
Cab-O-Sil	1
Estearato magnésico	1
<b>Total</b>	<b>400</b>

25

Como se muestra por la Tabla 16, se preparó una formulación de compresión directa de bitartrato de hidrocodona de formulación de liberación inmediata que incluye una dosificación de 5 mg de bitartrato de hidrocodona y se ensayó usando las condiciones de combinación y el procedimiento como se indican en el Ejemplo 1.

30

Una disolución *in vitro* mostró que aproximadamente un 75 % del fármaco se disolvió en 45 minutos.

El fármaco extraído por el método de ensayo de abuso fue aproximadamente el 35,75 por ciento.

**Ejemplo de Referencia 17**

35

Tabla 17: Formulación D3

<b>Componente</b>	<b>Peso (mg)/comprimido</b>
Bitartrato de hidrocodona	5
Alcohol polivinílico	160
Avicel PH 102	120
Sulfato de cinc	30

Crospovidona (PVP XL)	100
Almidón 21	33
Cab-O-Sil	1
Estearato magnésico	1
<b>Total</b>	<b>450</b>

Como se muestra por la Tabla 17, se preparó una formulación de compresión directa de bitartrato de hidrocodona de formulación de liberación inmediata que incluye una dosificación de 5 mg de bitartrato de hidrocodona y se ensayó usando las condiciones de combinación y el procedimiento como se indican en el Ejemplo 1.

5

Una disolución *in vitro* mostró que aproximadamente un 82 % del fármaco se disolvió en 45 minutos.

El fármaco extraído por el método de ensayo de abuso fue aproximadamente el 35,8 por ciento.

#### 10 Ejemplo de Referencia 18

Tabla 18: Formulación E3

<b>Componente</b>	<b>Peso (mg)/comprimido</b>
Bitartrato de hidrocodona	5
Alcohol polivinílico	160
Avicel PH 102	333
Sulfato de cinc	30
Almidón 21	54
Crospovidona (PVP XL)	15
Cab-O-Sil	1,5
Estearato magnésico	1,5
<b>Total</b>	<b>600</b>

Como se muestra por la Tabla 18, se preparó una formulación de compresión directa de bitartrato de hidrocodona de formulación de liberación inmediata que incluye una dosificación de 5 mg de bitartrato de hidrocodona y se ensayó usando las condiciones de combinación y el procedimiento como se indican en el Ejemplo 1.

15

Una disolución *in vitro* mostró que aproximadamente un 79 % del fármaco se disolvió en 45 minutos.

El fármaco extraído por el método de ensayo de abuso fue aproximadamente el 42,5 por ciento.

20

#### Ejemplo de Referencia 19

Tabla 19: Formulación F3

<b>Componente</b>	<b>Peso (mg)/comprimido</b>
Bitartrato de hidrocodona	5
Alcohol polivinílico	160
Avicel PH 102	119
Sulfato de cinc	30
Crospovidona (PVP XL)	100
Almidón 21	33
Cab-O-Sil	1
Estearato magnésico	2
<b>Total</b>	<b>450</b>

25

Como se muestra por la Tabla 19, se preparó una formulación de compresión directa de bitartrato de hidrocodona de formulación de liberación inmediata que incluye una dosificación de 5 mg de bitartrato de hidrocodona y se ensayó usando las condiciones de combinación y el procedimiento como se indican en el Ejemplo 1.

Se cumplió un criterio de disolución *in vitro* de NLT 75 % del fármaco disuelto en 45 minutos.

30

El fármaco extraído por el método de ensayo de abuso fue aproximadamente el 54 por ciento.

#### Ejemplo de Referencia 20

35

Tabla 20

<b>Componente</b>	<b>Peso (mg)/comprimido</b>
Bitartrato de hidrocodona	5
Alcohol polivinílico	95
Avicel PH 102	192

Sulfato de cinc	30
Almidón 21	140
Ac-Di-Sol	35
Cab-O-Sil	1
Estearato magnésico	2
<b>Total</b>	<b>500</b>

Como se muestra en la Tabla 20, se preparó una formulación de compresión directa de bitartrato de hidrocodona de formulación de liberación inmediata que incluye una dosificación de 5 mg de bitartrato de hidrocodona y se ensayó usando las condiciones de combinación y el procedimiento como se indican en el Ejemplo 1.

5 Se cumplió un criterio de disolución *in vitro* de NLT 75 % del fármaco disuelto en 45 minutos.

El fármaco extraído por el método de ensayo de abuso fue aproximadamente el 60 por ciento.

#### 10 Ejemplo de Referencia 21

Tabla 21

Componente	Peso (mg)/comprimido
Clorhidrato de oxycodona	5
Avicel PH 102	119
Sulfato de cinc	30
Crospovidona (PVP XL)	100
Almidón 21	33
Cab-O-Sil	1
Estearato magnésico	2
<b>Total</b>	<b>290</b>

15 Como se muestra por la Tabla 21, se preparó una formulación de compresión directa de clorhidrato de oxycodona de formulación de liberación inmediata que incluye una dosificación de 5 mg de clorhidrato de oxycodona y se ensayó usando las condiciones de combinación y el procedimiento como se indican en el Ejemplo 1.

Se cumplió un criterio de disolución *in vitro* de NLT 75 % del fármaco disuelto en 45 minutos.

20 El fármaco extraído por el método de ensayo de abuso fue aproximadamente el 94 por ciento.

#### Ejemplo de Referencia 22

Tabla 22

Componente	Peso (mg)/comprimido
Bitartrato de hidrocodona	5
Alcohol polivinílico	50
Avicel PH 102	192
Sulfato de cinc	30
Almidón 21	140
Ac-Di-Sol	35
Cab-O-Sil	1
Estearato magnésico	2
<b>Total</b>	<b>455</b>

25 Como se muestra en la Tabla 22, se preparó una formulación de compresión directa de bitartrato de hidrocodona de formulación de liberación inmediata que incluye una dosificación de 5 mg de bitartrato de hidrocodona y se ensayó usando las condiciones de combinación y el procedimiento como se indican en el Ejemplo 1.

30 Se cumplió un criterio de disolución *in vitro* de NLT 75 % del fármaco disuelto en 45 minutos.

El fármaco extraído por el método de ensayo de abuso fue aproximadamente el 70 por ciento.

#### Ejemplo de Referencia 23

Tabla 23

Componente	Peso (mg)/comprimido
Bitartrato de hidrocodona	5
Alcohol polivinílico	160
Avicel PH 102	318

Sulfato de cinc	30
Explotab	30
Cab-O-Sil	1,5
Estearato magnésico	1,5
<b>Total</b>	<b>600</b>

Como se muestra en la Tabla 23, se preparó una formulación de compresión directa de bitartrato de hidrocodona de formulación de liberación inmediata que incluye una dosificación de 5 mg de bitartrato de hidrocodona y se ensayó usando las condiciones de combinación y el procedimiento como se indican en el Ejemplo 1.

5

Se cumplió un criterio de disolución *in vitro* de NLT 75 % del fármaco disuelto en 45 minutos.

El fármaco extraído por el método de ensayo de abuso fue aproximadamente el 33 por ciento.

#### 10 Ejemplo de Referencia 24

Tabla 24

<b>Componente</b>	<b>Peso (mg)/comprimido</b>
Bitartrato de hidrocodona	10
Avicel PH 102	318
Sulfato de cinc	50
Crospovidona (PVP XL)	100
Lauril sulfato sódico	7
Cab-O-Sil	1,5
Estearato magnésico	1,5
<b>Total</b>	<b>488</b>

15 Como se muestra en la Tabla 24, se preparó una formulación de compresión directa de bitartrato de hidrocodona de formulación de liberación inmediata que incluye una dosificación de 5 mg de bitartrato de hidrocodona y se ensayó usando las condiciones de combinación y el procedimiento como se indican en el Ejemplo 1.

Se cumplió un criterio de disolución *in vitro* de NLT 75 % del fármaco disuelto en 45 minutos.

20 El fármaco extraído por el método de ensayo de abuso fue aproximadamente el 85 por ciento.

#### Ejemplo de Referencia 25

Tabla 25 Formulación A7

<b>Componente</b>	<b>Peso (mg)/comprimido</b>
Bitartrato de hidrocodona	22
Alcohol polivinílico	250
Cab-O-Sil	1,38
Estearato magnésico	2,76
<b>Total</b>	<b>276,14</b>

25

Una disolución *in vitro* mostró una disolución de aproximadamente el 98 % después de 10 horas.

#### Ejemplo de Referencia 26

30

Tabla 26 Formulación B7

<b>Componente</b>	<b>Peso (mg)/comprimido</b>
Bitartrato de hidrocodona	44
Alcohol polivinílico	450
Cab-O-Sil	1,5
Estearato magnésico	2,0
<b>Total</b>	<b>497,5</b>

Una disolución *in vitro* mostró una disolución de aproximadamente el 82 % después de 10 horas.

#### Ejemplo de Referencia 27

35

Tabla 27 Formulación C7

<b>Componente</b>	<b>Peso (mg)/comprimido</b>
Bitartrato de hidrocodona	88
Alcohol polivinílico	600

Cab-O-Sil	1,5
Estearato magnésico	2,0
<b>Total</b>	<b>691,5</b>

Una disolución *in vitro* mostró una disolución de aproximadamente el 80 % después de 10 horas.

**Ejemplo 28**

5

Tabla 28

<b>Componente</b>	<b>Peso (mg)/comprimido</b>
Clorhidrato de oxicodona	5
Poliox	25
Avicel PH 102	250
Sulfato de cinc	100
Lauril sulfato sódico	7
Crospovidona	100
Cab-O-Sil	2
Estearato magnésico	1
<b>Total</b>	<b>490</b>

Como se muestra por la Tabla 28, se preparó una formulación de compresión directa de clorhidrato de oxicodona de formulación de liberación inmediata que incluye una dosificación de 5 mg de clorhidrato de oxicodona usando las condiciones de combinación y el procedimiento como se indican en el Ejemplo 1.

10

**Ejemplo 29**

Tabla 29

<b>Componente</b>	<b>Peso (mg)/comprimido</b>
Clorhidrato de oxicodona	5
Poliox	25
Avicel PH 102	200
Sulfato de cinc	150
Lauril sulfato sódico	7
Crospovidona	100
Cab-O-Sil	2
Estearato magnésico	1
<b>Total</b>	<b>490</b>

Como se muestra por la Tabla 29, se preparó una formulación de compresión directa de clorhidrato de oxicodona de formulación de liberación inmediata que incluye una dosificación de 5 mg de clorhidrato de oxicodona usando las condiciones de combinación y el procedimiento como se indican en el Ejemplo 1.

15

## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica terapéutica que comprende:
- 5 (a) un analgésico;  
 (b) un polímero formador de gel;  
 (c) un irritante de los tejidos nasal o mucoso que comprenden un tensioactivo;  
 (d) un emético en cantidad suficiente para provocar la emesis si se ingiere más de una cantidad prescrita del analgésico de la composición terapéutica; y  
 10 (e) al menos un disgregante.
2. La composición farmacéutica terapéutica de la reivindicación 1, en la que el polímero formador de gel está presente en una cantidad del 3 al 40 por ciento en peso basada en el peso en seco de la composición.
- 15 3. La composición farmacéutica terapéutica de la reivindicación 1, en la que el disgregante está presente en una cantidad del 2 al 25 por ciento en peso en una base sólida de la formulación directamente comprimible.
4. La composición farmacéutica terapéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el irritante de los tejidos nasal o mucoso está presente en una cantidad del 1 al 10 por ciento en peso en una base sólida.
- 20 5. La composición farmacéutica terapéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el irritante de los tejidos nasal o mucoso es lauril sulfato sódico.
6. La composición farmacéutica terapéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende además un emético.
- 25 7. La composición farmacéutica terapéutica de la reivindicación 6, en la que el emético se selecciona del grupo que consiste en sulfato de cinc, cefalina, metil cefalina, psicotrina, O-metilpsicotrina, cloruro de amonio, cloruro potásico, sulfato magnésico, gluconato ferroso, sulfato ferroso, aloína y emetina.
- 30 8. La composición farmacéutica terapéutica de la reivindicación 1, en donde la composición farmacéutica está en forma de dosis unitaria.
9. La composición farmacéutica terapéutica de la reivindicación 1, en donde la composición farmacéutica está en forma de supositorio, cápsula, comprimido encapsulado, píldora, gel, cápsula de gelatina blanda o comprimido comprimido.
- 35 10. La composición farmacéutica terapéutica de la reivindicación 1, en la que el analgésico comprende un analgésico opioide presente en una cantidad de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 200 mg en una base sólida en peso.
- 40 11. La composición farmacéutica terapéutica de la reivindicación 1, en la que el polímero formador de gel comprende uno o más de óxido de polietileno que tiene un peso molecular promedio que varía de aproximadamente 300.000 a aproximadamente 5.000.000, alcohol polivinílico que tiene un peso molecular de aproximadamente 20.000 a 200.000, hidroxipropil metil celulosa que tiene un peso molecular de aproximadamente 10.000 a 1.500.000 y un carbómero que tiene un peso molecular que varía de aproximadamente 700.000 a 4.000.000.000.
- 45 12. La composición farmacéutica terapéutica de la reivindicación 1, en la que el polímero formador de gel comprende uno o más de óxido de polietileno que tiene una viscosidad en el intervalo de aproximadamente 8.800 a aproximadamente 17.600 cps, alcohol polivinílico que tiene una viscosidad en el intervalo de aproximadamente 4 a aproximadamente 65 cps, hidroxipropil metil celulosa que tiene una viscosidad en el intervalo de aproximadamente 3600 a aproximadamente 5600 cps y un carbómero que tiene una viscosidad en el intervalo de aproximadamente 4000 a aproximadamente 39.400 cps.
- 50 13. La composición farmacéutica terapéutica de la reivindicación 1, en la que el polímero formador de gel comprende alcohol polivinílico, hidroxipropil metil celulosa u óxido de polietileno.
- 55 14. La composición farmacéutica terapéutica de la reivindicación 1, en la que el irritante de los tejidos nasal o mucoso está presente en una cantidad del 1 al 5 por ciento en peso y es uno o más de poloxámero, monoésteres de sorbitán, monooleatos de glicerilo y lauril sulfato sódico.
- 60 15. La composición farmacéutica terapéutica de la reivindicación 1, en la que el irritante de los tejidos nasal o mucoso está presente en una cantidad del 1 al 5 por ciento en peso y es lauril sulfato sódico.
- 65 16. La composición farmacéutica terapéutica de la reivindicación 6, en la que el emético comprende sulfato de cinc de aproximadamente el 5 al 25 por ciento en peso en una base sólida.

17. Un método para fabricar una composición farmacéutica terapéutica adecuada para disuadir del abuso de fármacos que comprende

- 5 (a) proporcionar un fármaco, un polímero formador de gel que tiene una viscosidad, un irritante del tejido nasal y un emético;
- (b) controlar el peso molecular o la viscosidad del polímero formador de gel;
- (c) controlar la cantidad de irritante del tejido nasal de manera que la irritación del tejido nasal ocurra si se inhala;
- (d) controlar la cantidad de emético de manera que la emesis ocurra solamente si se consume más de una cantidad prescrita del fármaco; y
- 10 (e) combinar el analgésico, el polímero formador de gel, el irritante del tejido nasal y el emético para formar una composición farmacéutica terapéutica;

en el que el irritante del tejido nasal es un tensioactivo y en el que la composición farmacéutica disuade del abuso del analgésico formando un gel viscoso tras el contacto con un disolvente, induciendo la irritación nasal si se inhala e induciendo la emesis si se consume más de una cantidad prescrita del analgésico.

18. El método de la reivindicación 17, que comprende además la etapa de procesar la composición farmacéutica en una forma de dosificación unitaria.

20 19. El método de la reivindicación 17, que comprende además la etapa de procesar la composición farmacéutica en forma de supositorio, cápsula, comprimido encapsulado, píldora o un comprimido de compresión directa.

20. El método de la reivindicación 17, en el que el fármaco comprende un analgésico opioide.

25 21. El método de la reivindicación 17, en el que el fármaco se selecciona del grupo que consiste en alfentanilo, anfetaminas, buprenorfina, butorfanol, carfentanilo, codeína, dezocina, diacetilmorfina, dihidrocodeína, dihidromorfina, difenoxilato, diprenorfina, etorfina, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona,  $\beta$ -hidroxi-3-metilfentanilo, levo- $\alpha$ -acetilmetadol, levorfanol, lofentanilo, meperidina, metadona, metilfenidato, morfina, nalbufina, nalmefeno, o-metilnaltrexona, naxolona, naltrexona, oxicodona, oximorfona, pentazocina, petidina, propoxifeno, remifentanilo, sufentanilo, tilidina y tramadol o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30 22. El método de la reivindicación 17, en el que el fármaco comprende hidrocodona, oxicodona o morfina o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

35 23. El método de la reivindicación 17, en el que el polímero formador de gel comprende uno o más de óxido de polietileno que tiene un peso molecular promedio que varía de aproximadamente 300.000 a aproximadamente 5.000.000, alcohol polivinílico que tiene un peso molecular de aproximadamente 20.000 a 200.000, hidroxipropil metil celulosa que tiene un peso molecular de aproximadamente 10.000 a 1.500.000 y un carbómero que tiene un peso molecular que varía de aproximadamente 700.000 a 4.000.000.000.

40 24. El método de la reivindicación 17, en el que el polímero formador de gel comprende uno o más de óxido de polietileno que tiene una viscosidad en el intervalo de aproximadamente 8.800 a aproximadamente 17.600 cps, alcohol polivinílico que tiene una viscosidad en el intervalo de aproximadamente 4 a aproximadamente 65 cps, hidroxipropil metil celulosa que tiene una viscosidad en el intervalo de aproximadamente 3600 a aproximadamente 5600 cps y un carbómero que tiene una viscosidad en el intervalo de aproximadamente 4000 a aproximadamente 39.400 cps.

50 25. El método de la reivindicación 17, en el que la etapa de controlar la cantidad de irritante del tejido nasal comprende la etapa de añadir del 1 al 5 por ciento en peso de uno o más de poloxámero, monoésteres de sorbitán, monooleatos de glicerilo y lauril sulfato sódico.

26. El método de la reivindicación 17, en el que el polímero formador de gel comprende alcohol polivinílico, hidroxipropil metil celulosa u óxido de polietileno.

55 27. El método de la reivindicación 17, en el que la etapa de controlar la cantidad de irritante del tejido nasal comprende la etapa de añadir del 1 al 5 por ciento en peso de lauril sulfato sódico.

28. La composición farmacéutica terapéutica de la reivindicación 1 estando en forma de dosis unitaria que comprende

- 60 (a) un analgésico opioide;
- (b) un polímero formador de gel que comprende uno o más de óxido de polietileno que tiene un peso molecular promedio que varía de aproximadamente 300.000 a aproximadamente 5.000.000, alcohol polivinílico que tiene un peso molecular de aproximadamente 20.000 a 200.000, hidroxipropil metil celulosa que tiene un peso molecular de aproximadamente 10.000 a 1.500.000 y un carbómero que tiene un peso molecular que varía de aproximadamente 700.000 a 4.000.000.000;
- 65

- (c) del 1 al 5 por ciento en peso de lauril sulfato sódico;
- (d) al menos un disgregante; y
- (e) menos de aproximadamente 0,6 a 2,0 g de sulfato de cinc.

- 5 29. La composición farmacéutica terapéutica de las reivindicaciones 1 a 28, en la que el analgésico se selecciona del grupo que consiste en alfentanilo, anfetaminas, buprenorfina, butorfanol, carfentanilo, codeína, dezocina, diacetilmorfina, dihidrocodeína, dihidromorfina, difenoxilato, diprenorfina, etorfina, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona,  $\beta$ -hidroxi-3-metilfentanilo, levo- $\alpha$ -acetilmetadol, levorfanol, lofentanilo, meperidina, metadona, metilfenidato, morfina, nalbufina, nalmefeno, o-metilnaltrexona, naxolona, naltrexona, oxicodona, oximorfona,
- 10 pentazocina, petidina, propoxifeno, remifentanilo, sufentanilo, tilidina y tramadol o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.



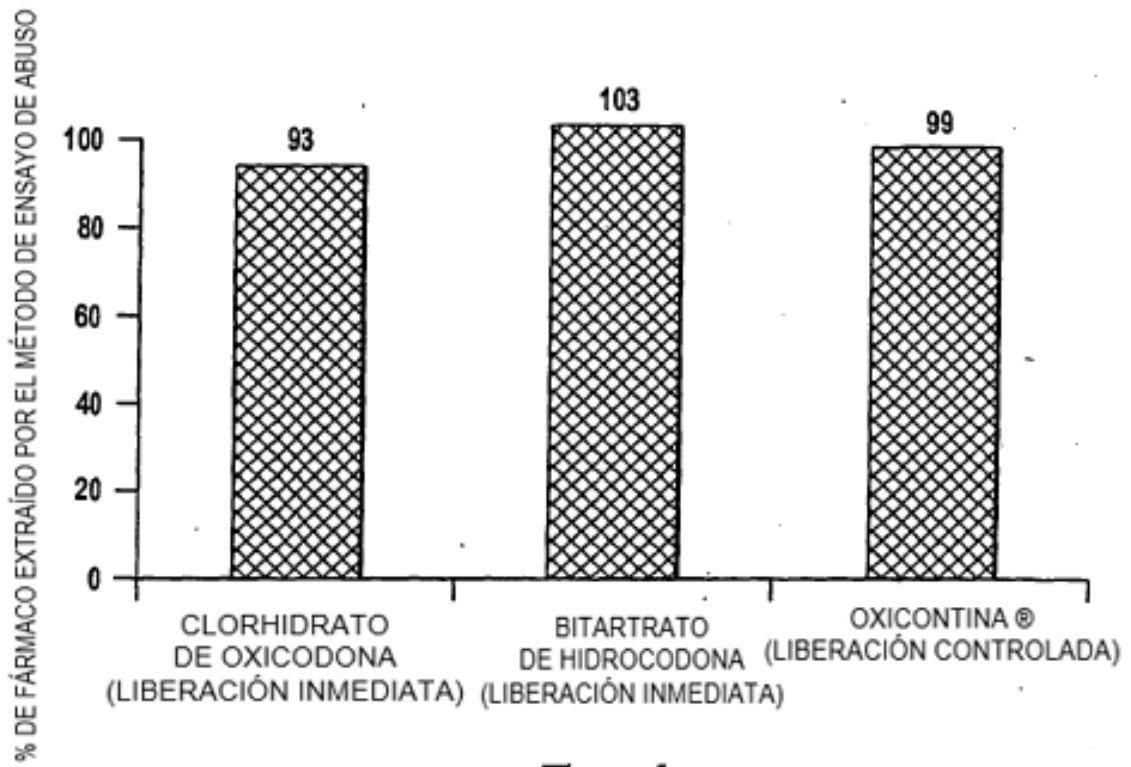


FIG. 1

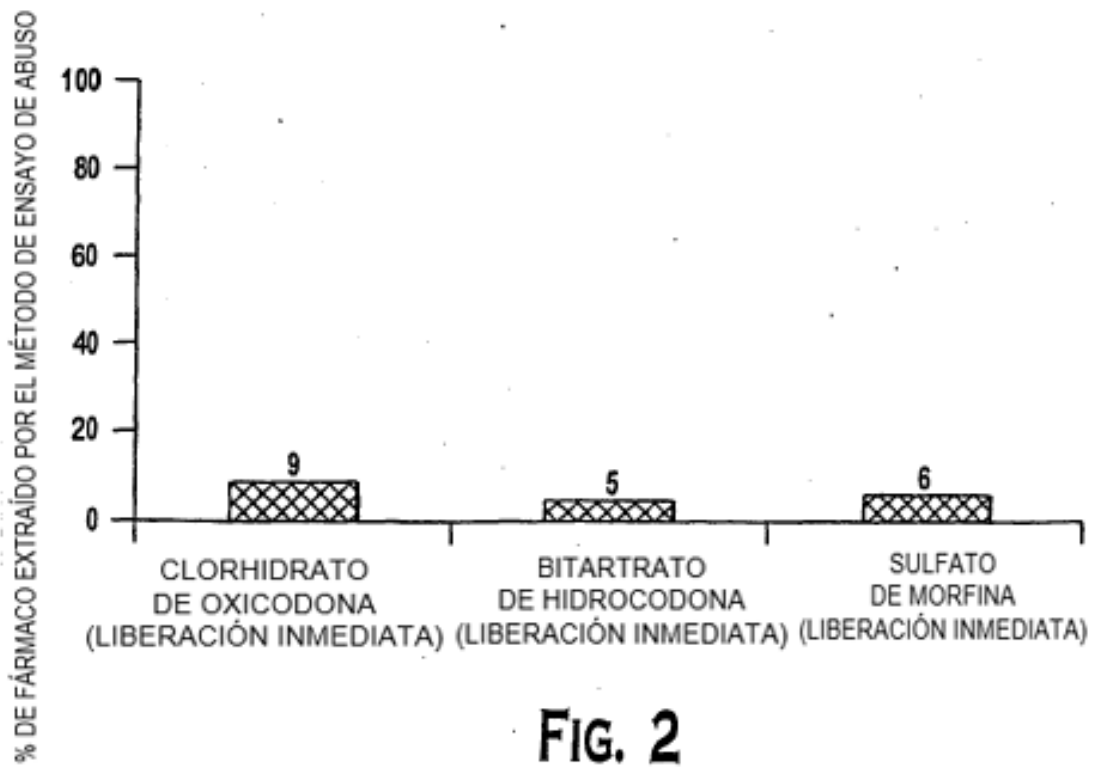


FIG. 2

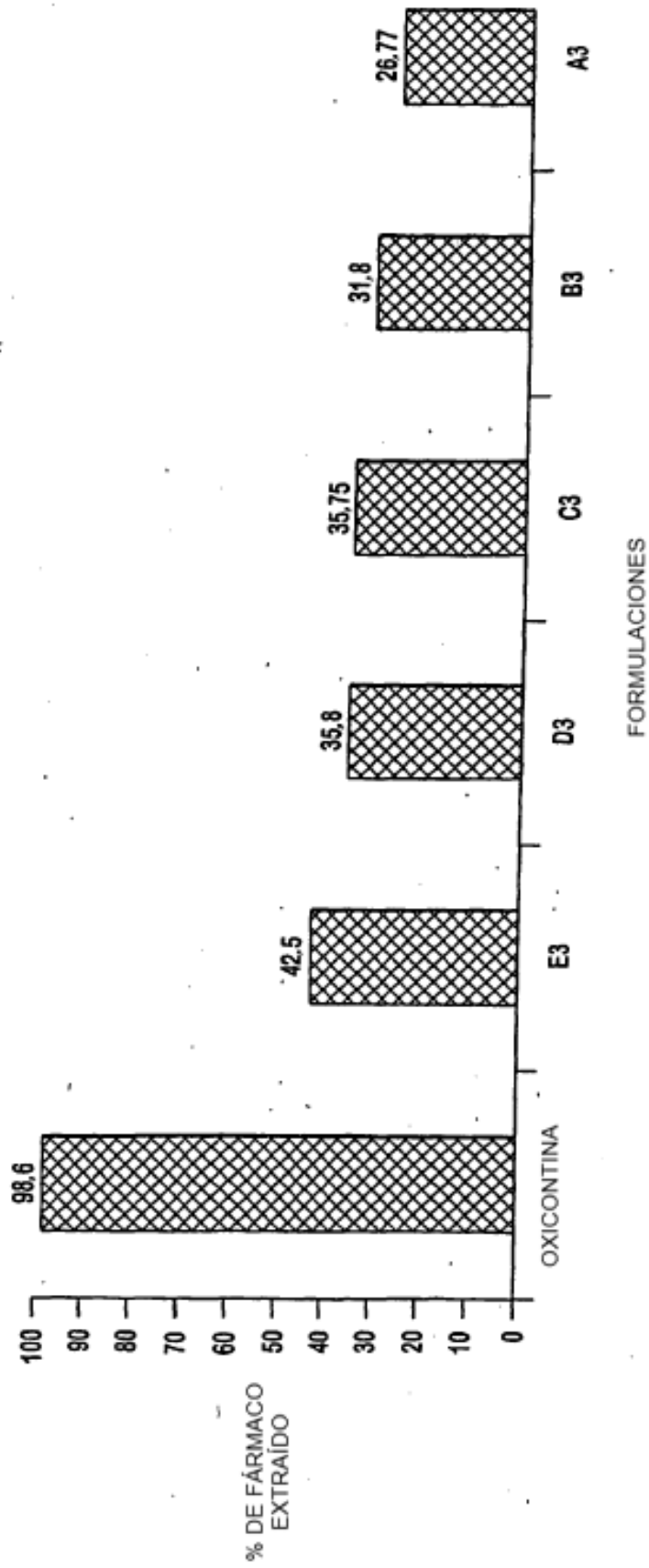


FIG. 3

MÉTODO: USP DE 2 PALETAS,  
50 RPM, 500 ml AGUA PURIFICADA,  
ABSORBANCIA @ 280 nm

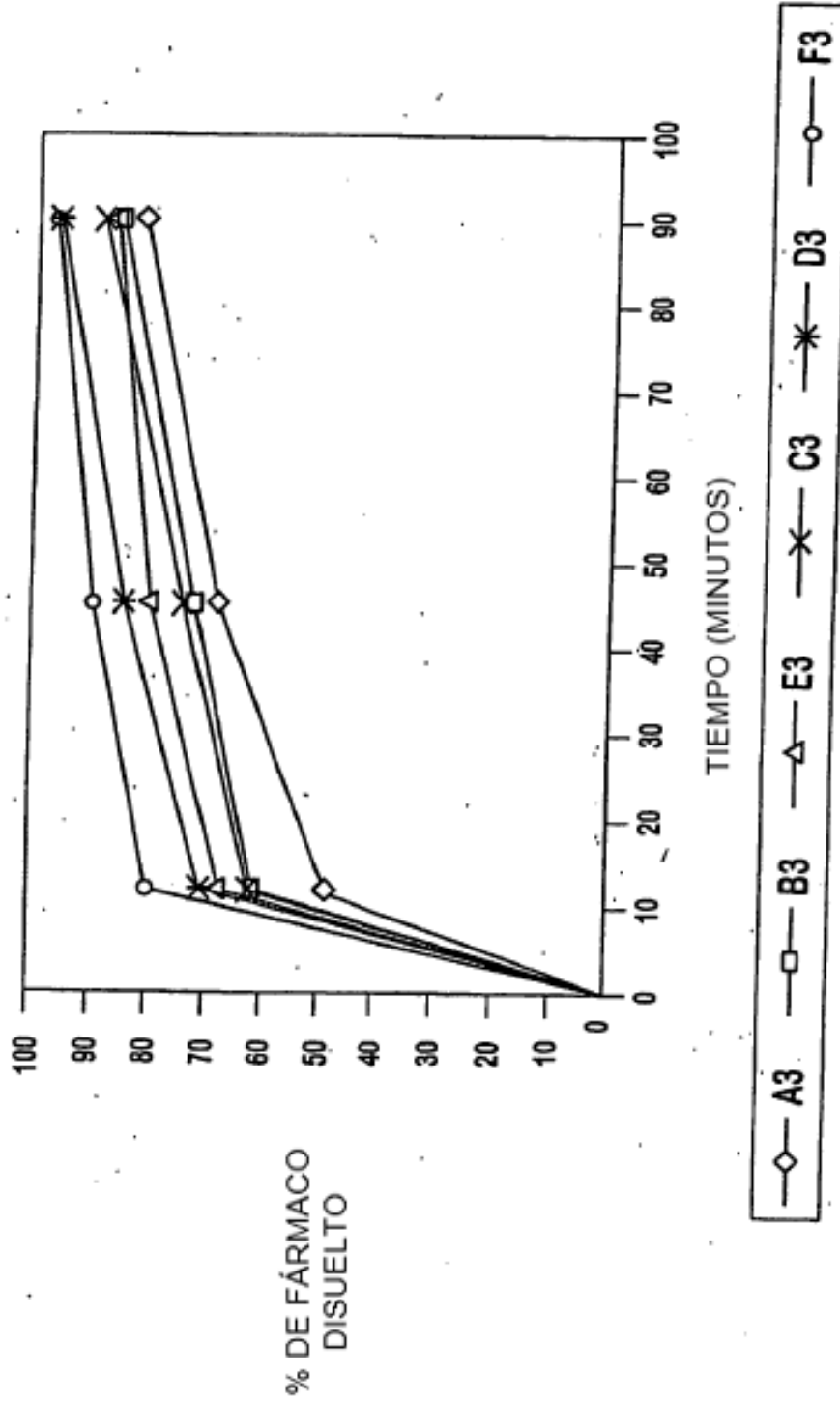


FIG. 4

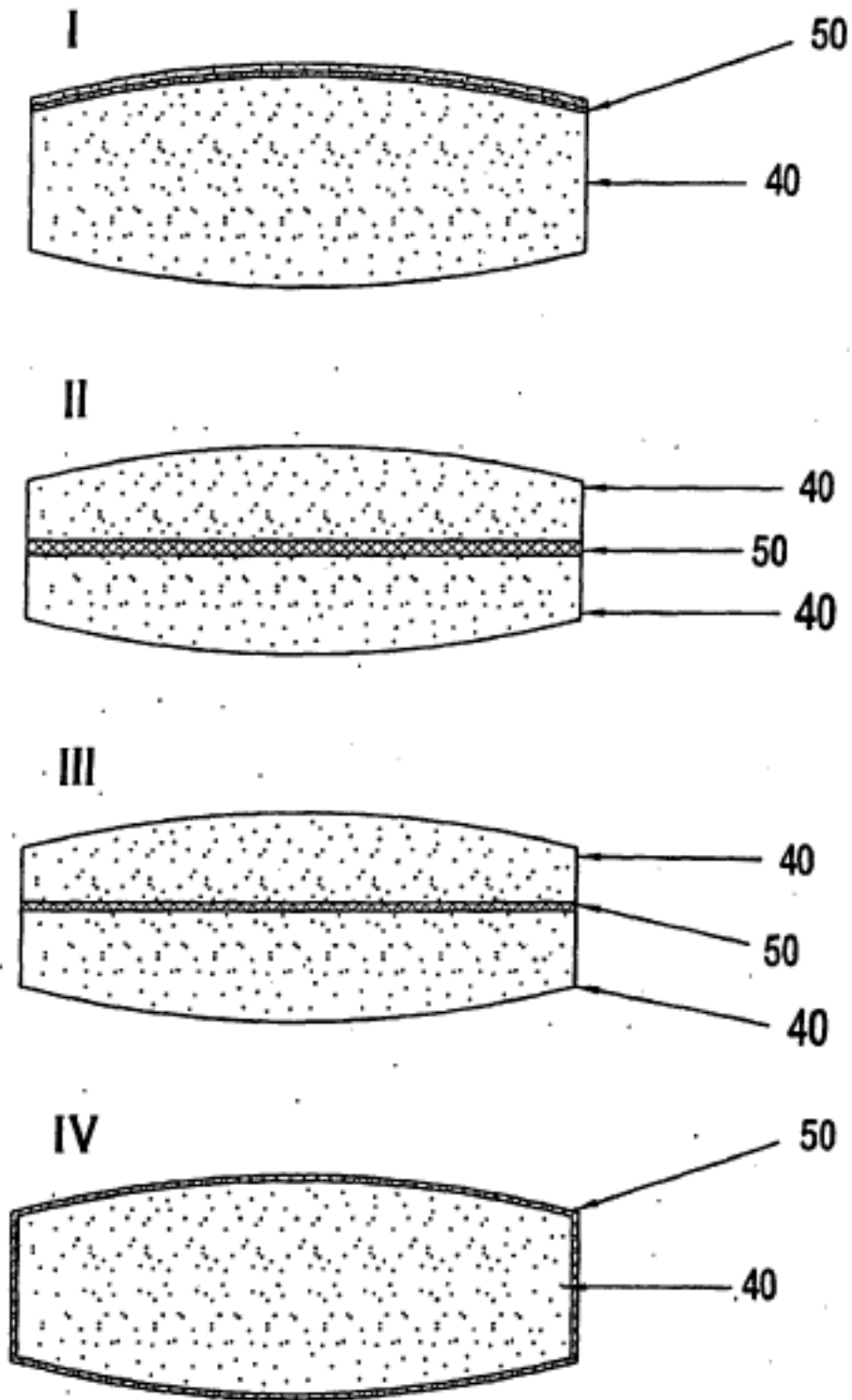
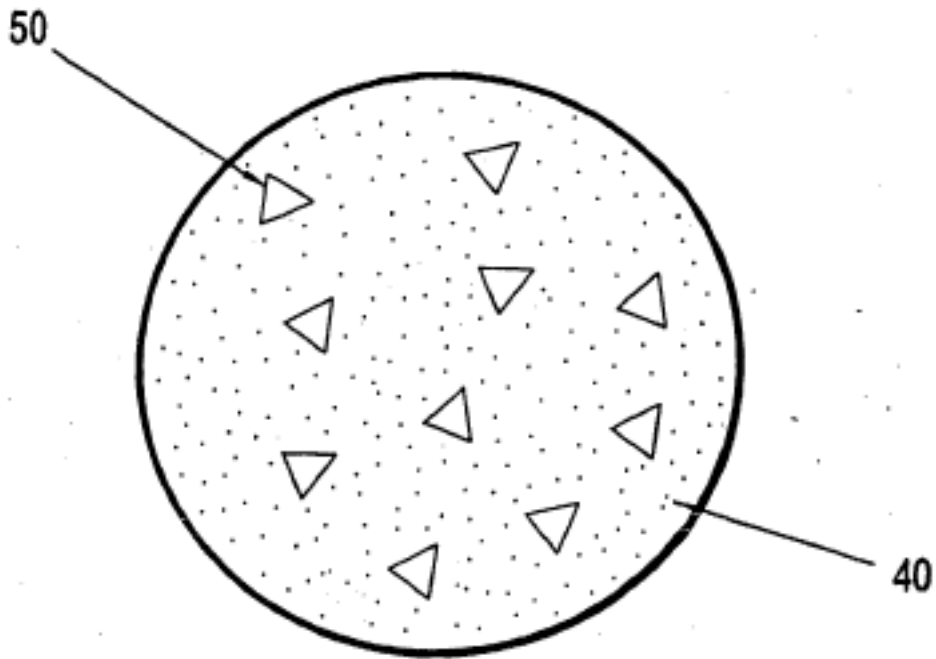
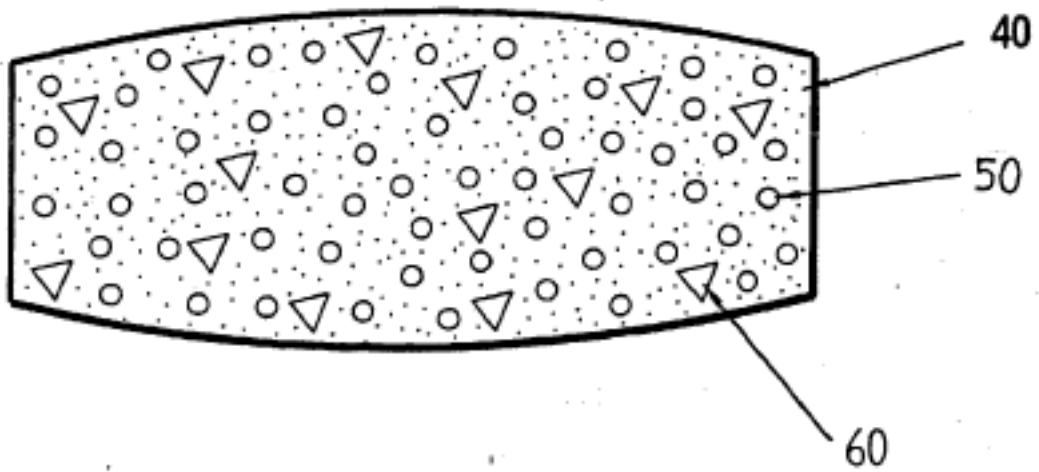


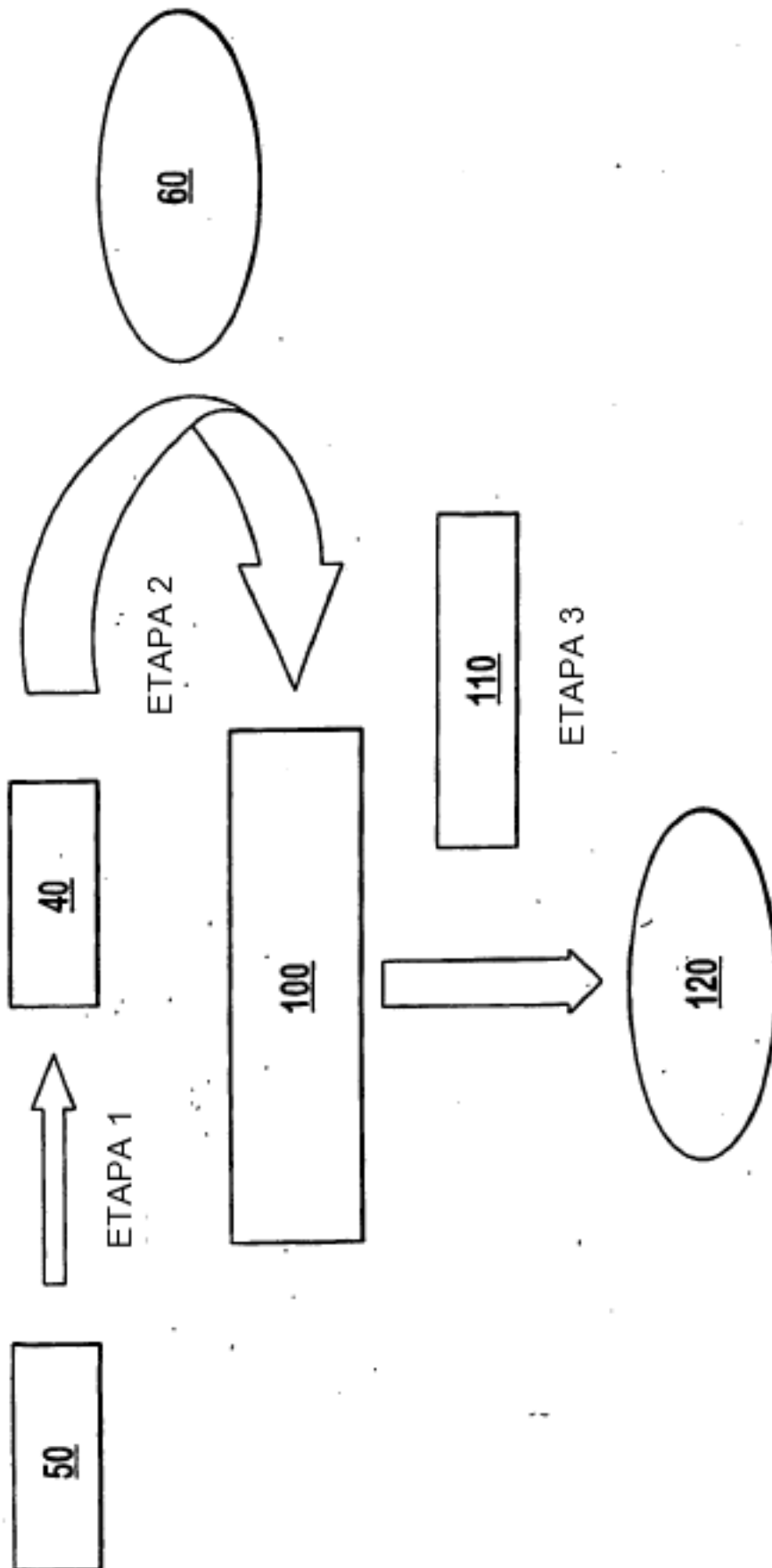
FIG. 5A



**FIG. 5B**



**FIG. 5C**



**FIG. 6**

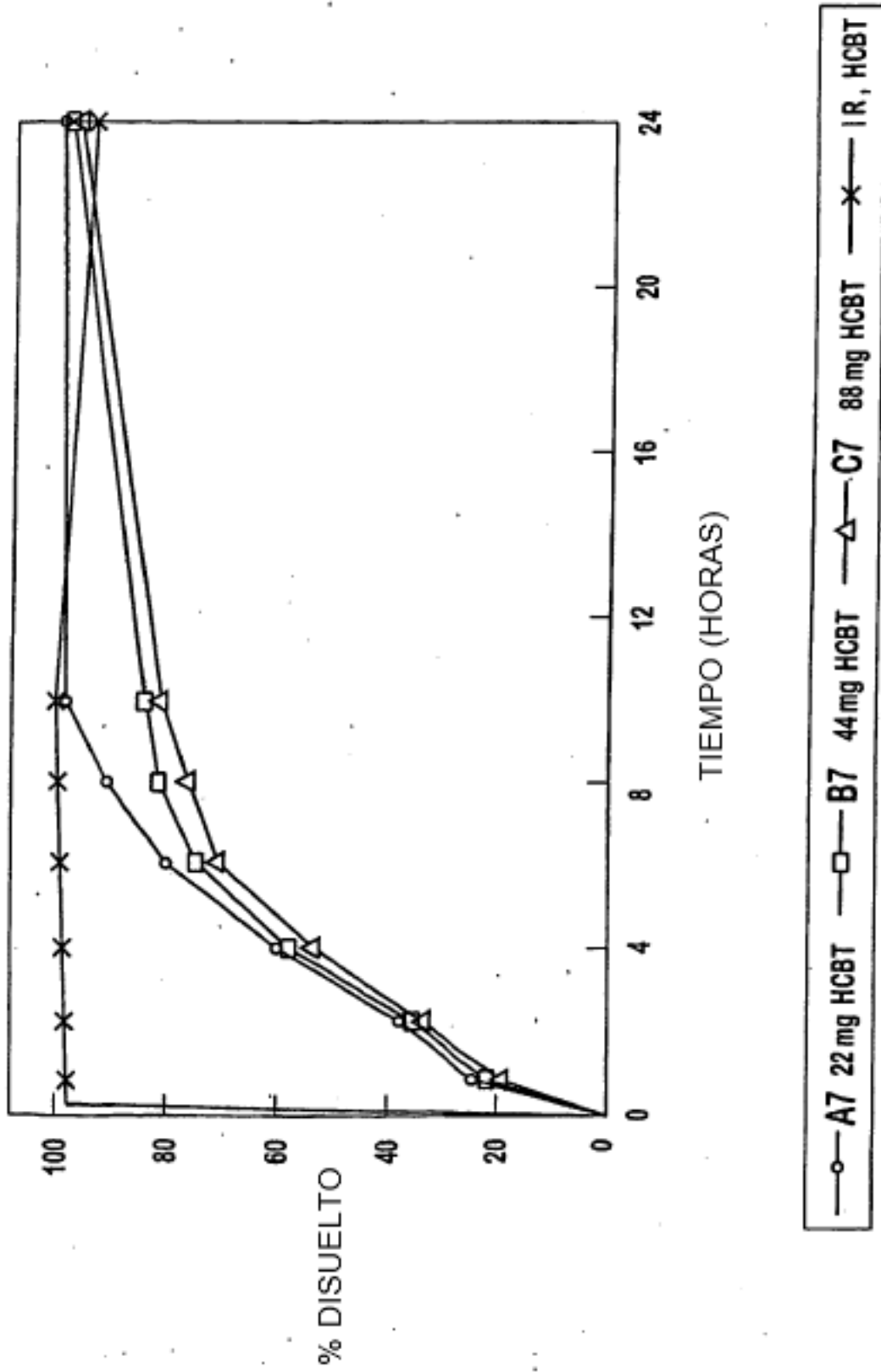


FIG. 7