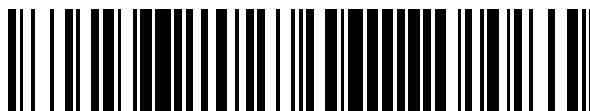


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 641 437**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.09.2012 PCT/IB2012/001914**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.03.2013 WO13038267**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.09.2012 E 12813950 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.07.2017 EP 2755640**

54 Título: **Formulaciones farmacéuticas resistentes a la manipulación indebida**

30 Prioridad:

16.09.2011 US 201161535743 P

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

10.11.2017

73 Titular/es:

**PURDUE PHARMA LP (100.0%)
One Stamford Fórum, 201 Tresser Boulevard
Stamford, CT 06901-3431, US**

72 Inventor/es:

**MCKENNA, WILLIAM;
MULEY, SHEETAL, R. y
ABU SHMEIS, RAMA**

74 Agente/Representante:

MIR PLAJA, Mireia

ES 2 641 437 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 farmacéuticas resistentes a la manipulación indebida

Campo de la invención

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

Antecedentes de la invención

A veces, los productos farmacéuticos son objeto de abuso. Por ejemplo, una dosis particular de agonista de opioides puede ser más potente cuando se administra por vía parenteral en comparación con la misma dosis administrada por vía oral. Algunas formulaciones pueden ser manipuladas con el fin de obtener el agonista de opioides contenido en las mismas, para un uso ilícito. Las formulaciones de agonista de opioides previstas para uso oral a veces son trituradas o sometidas a extracción con disolventes (por ejemplo etanol) por toxicómanos con el fin de obtener el opioide contenido en las mismas, para un uso ilícito no prescrito (por ejemplo, administración nasal o parenteral).

15 Ya han existido intentos previos en la técnica para controlar el potencial de abuso asociado a analgésicos opioides. Por ejemplo, la combinación de pentazocina y naloxona ha sido utilizada en comprimidos disponibles en los Estados Unidos, comercialmente disponibles como Talwin® Nx de Sanofi-Winthrop. Talwin® Nx contiene clorhidrato de pentazocina equivalente a 50 mg de base y clorhidrato de naloxona equivalente a 0,5 mg de base. Talwin® Nx está indicado para el alivio de dolor de moderado a fuerte. La cantidad de naloxona presente en esta combinación tiene una baja actividad cuando se toma por vía oral, e interfiere mínimamente con la acción farmacológica de la pentazocina. Sin embargo, esta cantidad de naloxona administrada por vía parenteral tiene una profunda acción antagonista con respecto a analgésicos narcóticos. Por lo tanto, la inclusión de naloxona está concebida para restringir una forma de uso indebido de pentazocina oral que se produce cuando la forma de dosificación se solubiliza y se inyecta. Por consiguiente, esta dosis tiene un menor potencial de uso parenteral indebido que formulaciones de pentazocina oral anteriores. En Alemania ha estado disponible desde 1978 una terapia de combinación fija que comprende tilidina (50 mg) y naloxona (4 mg) para el tratamiento de dolores fuertes (Valoron® N, Goedecke). La razón fundamental para la combinación de estos fármacos consiste en un alivio eficaz del dolor y en la prevención de la adicción a la tilidina a través de antagonismos inducidos por naloxona en el receptor de morfina. En 1991 se lanzó en Nueva Zelanda una combinación fija de buprenorfina y naloxona (Temgesic® Nx, Reckitt & Colman) para el tratamiento del dolor.

La Publicación de Solicitud de Patente de los EE.UU. nº 20090081290 del mismo cesionario está dirigida a formulaciones de opioides que son resistentes a la trituración en intentos de liberar el fármaco contenido en las mismas, para un uso ilícito.

35 El documento US 2009/022798 A1 se refiere a formas y métodos de dosificación para el suministro de fármacos, en particular fármacos de abuso, caracterizados por su resistencia a la extracción con disolventes; manipulación indebida, trituración o molienda, y que proporcionan una liberación brusca inicial del fármaco seguida por un período prolongado de liberación controlable del fármaco.

40 El documento WO 2006/058249 se refiere a una composición farmacéutica (por ejemplo un producto farmacéutico sólido oral) de cualquier sustancia de fármaco activo susceptible de abuso, un polímero formador de gel, un agente tensioactivo en cantidades suficientes para provocar irritación nasal o de las mucosas, y un agente en cantidades suficientes para provocar rubefacción, u otros efectos vasodilatadores periféricos desagradables, si el fármaco activo objeto de abuso es ingerido en cantidades que sobrepasen la dosis terapéutica usual recomendada.

45 El documento US 2005/031546 A1 se refiere a una forma de dosificación que contiene, además de uno o más ingredientes activos con potencial de abuso (A) opcionalmente junto con sustancias auxiliares (B) fisiológicamente aceptables, al menos un polímero (C) sintético o natural y opcionalmente al menos una cera (D), presentando el componente (C) una resistencia a la rotura de al menos 500 N, y a un proceso para la producción de la forma de dosificación.

50 El documento EP 1 897 545 A1 se refiere a formas de dosificación farmacéutica oral sólidas de liberación prolongada resistentes a la manipulación indebida, que comprenden una formulación de matriz de liberación prolongada.

55 El documento US 2008/152595 A1 se refiere a una composición farmacéutica (por ejemplo un producto farmacéutico sólido oral) de cualquier sustancia de fármaco activo susceptible de abuso, un polímero formador de gel, un agente tensioactivo en cantidades suficientes para provocar irritación nasal o de las mucosas, y un agente en cantidades suficientes para provocar rubefacción, u otros efectos vasodilatadores

periféricos desagradables, si el fármaco activo objeto de abuso es ingerido en cantidades que sobrepasen la dosis terapéutica usual recomendada.

El documento WO 2009/025859 se refiere a una forma de dosificación para la liberación controlada de paliperidona, que comprende al menos un primer componente y un segundo componente, comprendiendo el primer componente al menos una capa retardadora que incluye un polímero, y comprendiendo el segundo componente Paliperidona no revestida y opcionalmente también Paliperidona revestida, y estando situado el segundo componente junto al primer componente.

El documento US 2008/063725 A1 se refiere a una forma farmacéutica oral que comprende micropartículas de tipo depósito, con liberación modificada de al menos un AP, no sometida a descarga de dosis en presencia de alcohol que resiste la descarga de dosis de AP inmediata en presencia de alcohol, en particular en un gran volumen, y además cuya composición y estructura permite prevenir el uso indebido del AP contenido en dicha forma, en especial debido a medios contra el uso indebido.

El documento WO 2012/085656 se refiere a una forma de dosificación oral sólida que comprende (a) un núcleo inerte resistente a la manipulación indebida; y (b) un revestimiento que rodea el núcleo, comprendiendo el revestimiento un agente activo.

El documento US 2008/254112 A1 se refiere a una formulación que contiene un ingrediente activo farmacéutico para administración oral, que está revestida con un revestimiento simple de un polímero filmógeno, comprendiendo el revestimiento una mezcla de al menos dos agentes separadores y ningún estabilizante.

En la técnica existe la necesidad de una forma de dosificación que contenga un fármaco susceptible de abuso y que sea resistente al abuso oral, parenteral y nasal. En el caso de los analgésicos opioides existe la necesidad de una formulación resistente a la manipulación indebida que no se base exclusivamente en la inclusión de un antagonista en la formulación para disuadir del abuso.

Compendio de la invención

Un objeto de determinadas realizaciones de la presente invención consiste en proporcionar una forma de dosificación oral sólida que comprenda un agente activo (por ejemplo, un analgésico opioide) y que sea resistente a la manipulación indebida.

Un objeto de determinadas realizaciones de la presente invención consiste en proporcionar una forma de dosificación oral sólida que comprenda un agente activo (por ejemplo un analgésico opioide) que sea sometido a menos abuso oral que otras formas de dosificación.

Un objeto de determinadas realizaciones de la presente invención consiste en proporcionar una forma de dosificación oral sólida que comprenda un agente activo (por ejemplo un analgésico opioide) que sea sometido a menos abuso parenteral que otras formas de dosificación.

Un objeto de determinadas realizaciones de la presente invención consiste en proporcionar una forma de dosificación oral sólida que comprenda un agente activo (por ejemplo un analgésico opioide) que sea sometido a menos abuso intranasal que otras formas de dosificación.

Otro objeto de determinadas realizaciones de la presente invención consiste en proporcionar una forma de dosificación oral sólida que comprenda un agente activo (por ejemplo un analgésico opioide) que sea sometido a menos desvío que otras formas de dosificación.

Otro objeto de determinadas realizaciones de la presente invención consiste en proporcionar un método para tratar el dolor en pacientes humanos con una forma de dosificación oral sólida que comprenda un analgésico opioide mientras reduce el potencial de abuso de la forma de dosificación.

Otro objeto de determinadas realizaciones de la presente invención consiste en proporcionar una forma de dosificación oral sólida que comprenda un agente activo (por ejemplo un analgésico opioide) que sea resistente a la descarga de dosis en presencia de alcohol.

Otro objeto de determinadas realizaciones de la presente invención consiste en tratar una enfermedad o afección (por ejemplo dolor) mediante la administración de una forma de dosificación oral sólida como se describe en la presente memoria a un paciente que la necesite.

Otro objeto de determinadas realizaciones de la presente invención consiste en proporcionar un método para producir una forma de dosificación oral de un agente activo (por ejemplo un analgésico opioide) como se describe en la presente memoria.

Otro objeto de determinadas realizaciones de la presente invención consiste en proporcionar un uso de un medicamento (por ejemplo un analgésico opioide) en la producción de una forma de dosificación resistente a

la manipulación indebida como se describe en la presente memoria para el tratamiento de un estado patológico (por ejemplo dolor).

Los objetos de la presente invención arriba indicados, y otros, se pueden lograr mediante la presente invención, que está dirigida a una forma de dosificación oral que comprende de 2 a 75 partículas, comprendiendo cada partícula un núcleo comprimido que incluye (i) un agente activo susceptible de abuso, (ii) un agente gelificante que comprende óxido de polietileno; y (iii) un polímero acrílico neutro; en donde las 2 a 75 partículas contienen una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz del agente activo; y en donde la viscosidad resultante de mezclar una dosis unitaria intacta de la forma de dosificación con 0,5 a 10 ml de un líquido acuoso es de al menos 10 mPa s (10 cP).

Los núcleos comprimidos de 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 determinadas realizaciones, la viscosidad resultante de mezclar una dosis unitaria intacta de la forma de dosificación con 0,5 a 10 ml de un líquido acuoso previene o reduce la absorción del agente activo mediante administración parenteral o nasal.

En determinadas realizaciones, la cantidad de agente activo liberado a las 0,5 horas, cuando se mide en un Aparato 1 USP (canastillo) a 100 rpm en 900 ml de jugo gástrico simulado (JGS) (con o sin enzimas) con un 40% de etanol a 37°C, está dentro del 20% de la cantidad de agente activo liberado a las 0,5 horas cuando se mide en un Aparato 1 USP (canastillo) a 100 rpm en 900 ml de jugo gástrico simulado (JGS) (con o sin enzimas) con un 0% de etanol a 37°C.

En determinadas realizaciones, la forma de dosificación se cura a una temperatura mayor que la temperatura de transición del estado vítreo del agente gelificante durante al menos 1 minuto.

En determinadas realizaciones, las partículas se combinan con un diluyente dentro de una cápsula farmacéuticamente aceptable.

Un proceso para preparar una forma de dosificación oral que incluye una pluralidad de partículas puede comprender la preparación de una pluralidad de núcleos comprimidos que incluyen (i) un agente activo susceptible de abuso y (ii) un agente gelificante; en donde la pluralidad de partículas contiene una cantidad terapéutica y profilácticamente eficaz del agente activo; y en donde la viscosidad resultante de mezclar una dosis unitaria intacta de la forma de dosificación con 0,5 a 10 ml de un líquido acuoso previene o reduce la absorción del agente activo mediante administración parenteral o nasal.

Un proceso para preparar una forma de dosificación oral que incluye una pluralidad de partículas puede comprender la preparación de una pluralidad de núcleos comprimidos que incluyen (i) un agente activo susceptible de abuso y (ii) un agente gelificante; en donde la pluralidad de partículas contiene una cantidad terapéutica y profilácticamente eficaz del agente activo; y en donde la cantidad de agente activo liberado a las 0,5 horas cuando se mide en un Aparato 1 USP (canastillo) a 100 rpm en 900 ml de jugo gástrico simulado (JGS) sin enzimas con un 40% de etanol a 37°C, está dentro del 20% de la cantidad de agente activo liberado a las 0,5 horas cuando se mide en un Aparato 1 USP (canastillo) a 100 rpm en 900 ml de JGS con un 0% de etanol a 37°C.

Un proceso para preparar una forma de dosificación oral que incluye una pluralidad de partículas puede comprender la preparación de una pluralidad de núcleos comprimidos que incluyen (i) un agente activo susceptible de abuso y (ii) un agente gelificante; en donde la pluralidad de partículas contiene una cantidad terapéutica y profilácticamente eficaz del agente activo; y en donde la forma de dosificación se cura a una temperatura mayor que la temperatura de transición del estado vítreo del agente gelificante durante al menos 1 minuto.

Un proceso para preparar una forma de dosificación oral que incluye una pluralidad de partículas puede comprender la preparación de una pluralidad de núcleos comprimidos que incluyen (i) un agente activo susceptible de abuso y (ii) un agente gelificante; en donde la pluralidad de partículas contiene una cantidad terapéutica y profilácticamente eficaz del agente activo, en donde la pluralidad de partículas se combina con un diluyente dentro de una cápsula farmacéuticamente aceptable.

Un proceso para preparar una forma de dosificación oral que incluye una pluralidad de partículas puede comprender la preparación de una pluralidad de núcleos comprimidos que incluyen (i) un agente activo susceptible de abuso y (ii) un agente gelificante; en donde de 2 a 75 partículas contienen una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz del agente activo.

Un método para tratar una enfermedad o afección (por ejemplo dolor, diarrea o estreñimiento) comprende administrar a un paciente que lo necesite una forma de dosificación oral como se describe en la presente memoria.

En la descripción de la presente invención se utilizarán los siguientes términos tal como se indican más abajo. Tal como se utilizan aquí, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen referencias en plural a no ser que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "un agente activo" incluye un solo agente activo y también una combinación de dos o más agentes activos diferentes, y la referencia a un

5 "agente gelificante" incluye un solo agente gelificante y también una mezcla de dos o más agentes gelificantes diferentes, y similares.

Tal como se utilizan aquí, los conceptos "agente activo", "ingrediente activo", "agente farmacéutico" y "fármaco" se refieren a cualquier material destinado a producir un efecto terapéutico, profiláctico u otro efecto previsto, esté o no aprobado por un organismo gubernamental para ese fin. Estos conceptos con respecto a

10 agentes específicos incluyen todos los agentes farmacéuticamente activos, todas las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y todos los complejos, estereoisómeros, formas cristalinas, cocristales, éteres, ésteres, hidratos y solvatos de los mismos, y mezclas de los mismos.

Tal como se utiliza aquí, el concepto "terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de fármaco o el régimen de administración de fármaco necesarios para producir un resultado terapéutico deseado.

15 Tal como se utiliza aquí, el concepto "profilácticamente eficaz" se refiere a la cantidad de fármaco o el régimen de administración de fármaco necesarios para producir un resultado profiláctico deseado.

Tal como se utiliza aquí, el término "estereoisómeros" es un término general para todos los isómeros de moléculas individuales que se diferencian únicamente por 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 entre sí (diastereoisómeros).

20 entre sí (diastereoisómeros).

El término "enantiómero" o "enantiomérico" se refiere a una molécula que no es superponible sobre su imagen especular y por lo tanto es ópticamente activa, en donde el enantiómero gira el plano de luz polarizada en un sentido en un grado determinado, y su imagen especular gira el plano de luz polarizada en el mismo grado pero en el sentido opuesto.

25 El concepto "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.

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

30 El término "paciente" significa un individuo que ha presentado una manifestación clínica de un síntoma particular o de síntomas que sugieren la necesidad de tratamiento, que es tratado de forma preventiva o profiláctica para una afección, o al que se le ha diagnosticado una afección que ha de ser tratada.

El concepto "sales farmacéuticamente aceptables" incluye, pero no se limita a, sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato y similares; sales de ácidos orgánicos tales como formato, acetato, trifluoroacetato, maleato, tartrato y similares; sulfonatos tales como metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y similares; sales de aminoácidos tales como arginato, asparaginato, glutamato y similares; sales metálicas 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 diciclohexilamina, sal de N,N'-dibenciletilenodiamina y similares.

40 Para los fines de la presente invención, el concepto "óxido de polietileno" se define como una composición de óxido de polietileno (OPE) independientemente del peso molecular, e incluye OPE de peso molecular inferior normalmente designados como polietilenglicoles. Para los fines de la presente invención, el concepto "óxido de polietileno (OPE) de alto peso molecular" se define como un óxido de polietileno que tiene un peso molecular aproximado de al menos 1.000.000, basado en mediciones reológicas, y, para los fines de la

45 presente invención, el concepto "óxido de polietileno (OPE) de bajo peso molecular" se define como un óxido de polietileno que tiene un peso molecular aproximado de menos de 1.000.000, basado en mediciones reológicas.

El término "individuo" incluye la definición del término "paciente" y no excluye a personas completamente normales en todos los aspectos o con respecto a una afección determinada.

50 El término "ppm" tal como se utiliza aquí significa "partes por millón". En relación con la 14-hidroxicodeinona, "ppm" significa partes por millón de 14-hidroxicodeinona en un producto de muestra particular. El nivel de 14-hidroxicodeinona se puede determinar mediante cualquier método conocido en la técnica, preferiblemente mediante análisis por HPLC utilizando detección por UV.

Breve descripción de las figuras

Las Figuras 1-5 son representaciones gráficas de los resultados de disolución del Ejemplo 1.

La Figura 6 es una representación gráfica de los resultados de disolución del Ejemplo 2.

Las Figuras 7-9 son representaciones gráficas de los resultados de disolución del Ejemplo 3.

Las Figuras 10-11 son representaciones gráficas de los resultados de disolución del Ejemplo 4.

5 La Figura 12 es una comparación de los resultados de disolución de los Ejemplos 4 y 5.

La Figura 13 es una representación gráfica de los resultados de disolución del Ejemplo 5.

La Figura 14 es una comparación de los resultados de disolución de los Ejemplos 4A, 6 y 7.

La Figura 15 es una comparación de los resultados de disolución del Ejemplo 4A (únicamente las dos primeras etapas de granulación), el Ejemplo 4A (las tres etapas de granulación) y el Ejemplo 4B.

10 Descripción detallada de la invención

El uso de agentes gelificantes se ha planteado para disuadir del abuso de formas de dosificación que contienen un fármaco susceptible de abuso (por ejemplo un analgésico opiáceo). Una forma de abuso tiene lugar a través de la trituración de una forma de dosificación con el fin de liberar el fármaco contenido en la misma para un uso ilícito, tal como una administración parenteral o por absorción a través de una superficie de mucosa externa. Cuando la forma de dosificación triturada se mezcla con una solución, se obtiene una viscosidad que impide que el agente activo sea aspirado al interior de una jeringuilla, para dificultar el uso parenteral. De modo similar, cuando la forma de dosificación triturada se aplica sobre una superficie de mucosa (por ejemplo la cavidad nasal), la composición forma un gel al entrar en contacto con la humedad de la mucosa, para inhibir la absorción.

Las formas de dosificación oral de liberación controlada son buscadas por los toxicómanos porque la trituración de la forma de dosificación puede liberar una cantidad de agente activo que en otras circunstancias está prevista para una liberación prolongada (por ejemplo de 12 a 24 horas), haciendo que esté disponible de inmediato. La disponibilidad inmediata después de la trituración también puede hacer que las formas de dosificación de liberación controlada sean más peligrosas debido a la posibilidad de una sobredosis accidental.

Las formas de dosificación oral de liberación inmediata también son objeto de abuso. Por ejemplo, una forma de dosificación oral se puede triturar con el fin de que el fármaco contenido en la misma esté disponible para una administración por una vía no prevista, por ejemplo por vía parenteral o nasal.

Cuando se formula una formulación de liberación controlada o inmediata resistente a la manipulación indebida, en cada caso hay obstáculos que superar para obtener un producto adecuado.

Las formulaciones de liberación controlada se formulan a veces como materiales en múltiples partículas para aumentar el tiempo de permanencia en el tracto gastrointestinal en comparación con formas de dosificación unitarias. Sin embargo, una forma de dosificación de liberación inmediata en múltiples partículas con un agente gelificante para disuadir de la manipulación indebida puede ser difícil de obtener debido a las características de liberación controlada inherentes que puede impartir el agente gelificante a la forma de dosificación cuando se incluye en cantidades suficientes para inhibir la manipulación indebida.

En determinadas situaciones se puede abusar de una forma de dosificación sin triturarla, poniendo la forma de dosificación intacta en contacto con un líquido para obtener una disolución del agente activo contenido en la misma. Esto puede ser particularmente problemático en caso de formas de dosificación intactas que están en forma de partículas, dadas las mayores áreas superficiales y la elevada tasa de disolución de dichas formas de dosificación.

Tanto las formulaciones en múltiples partículas de liberación controlada como las de liberación inmediata pueden plantear problemas de formulación y farmacocinéticos tales como (i) dificultad de fabricación, (ii) variabilidad del agente activo de una dosis a otra, (iii) variabilidad farmacocinética, (iv) variabilidad debida a la administración con alimentos, y (v) variabilidad de un paciente a otro, que pueden ser abordados por la presente invención.

Las formas de dosificación de liberación inmediata y controlada representan una parte indispensable en el tratamiento de afecciones tanto agudas como crónicas (por ejemplo, tratamiento del dolor con analgésicos opiáceos). Por lo tanto, es importante proporcionar una forma de dosificación resistente a la manipulación indebida de un fármaco susceptible de abuso, que pueda ser utilizada para una liberación controlada o para una liberación inmediata, con el fin de obtener un producto viable que pueda proporcionar niveles plasmáticos eficaces a un paciente de acuerdo con un perfil de liberación previsto.

La presente invención está dirigida a una forma de dosificación oral que comprende de 2 a 75 partículas, comprendiendo cada partícula un núcleo comprimido que incluye:

- (i) un agente activo susceptible de abuso y
- (ii) un agente gelificante que comprende óxido de polietileno; y

5 (iii) un polímero acrílico neutro

en donde las 2 a 75 partículas contienen una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz del agente activo; y

en donde la viscosidad resultante de mezclar una dosis unitaria intacta de la forma de dosificación con 0,5 a 10 ml de un líquido acuoso es de al menos 10 mPa s (10 cP).

10 En determinadas realizaciones, mezclando una dosis unitaria intacta de la forma de dosificación con 0,5 a 10 ml de un líquido acuoso se obtiene una viscosidad que prevendría o reduciría la absorción.

En determinadas realizaciones, la viscosidad después de mezclar una forma de dosificación (intacta) con 0,5 a 10 ml de un líquido acuoso es de 10 cP a 100 cP; de 25 cP a 75 cP; de al menos 20 cP; de al menos 40 cP o de al menos 60 cP. En otras realizaciones, la viscosidad después de mezclar una forma de dosificación (intacta) con 0,5 a 10 ml de un líquido acuoso es de al menos 10 cP, de al menos 25 cP, de al menos 75 cP; de al menos 100 cP; de al menos 150 cP.

20 Una dosis unitaria de una forma de dosificación de la presente invención puede incluir, sin limitación, de 10 a 50 partículas; de 15 a 25 partículas; o de 10 a 50 partículas. En determinadas realizaciones de la presente invención, cada dosis unitaria de un lote contiene la misma cantidad de partículas. Estas realizaciones pueden ser preferibles a formas de dosificación típicas en múltiples partículas que pueden contener una mayor cantidad de partículas y pueden no contener uniformemente la misma cantidad de partículas en cada dosis unitaria. Además, las formas de dosificación típicas en múltiples partículas pueden no tener uniformidad de contenido de cada partícula individual.

25 En determinadas realizaciones, cada partícula contiene una cantidad subterapéutica de agente activo, pero colectivamente en una forma de dosificación unitaria contienen una cantidad terapéutica del agente activo.

Determinadas realizaciones de la presente invención pueden abordar problemas de formulación y farmacocinéticos tales como (i) dificultad de fabricación, (ii) variabilidad del agente activo de una dosis a otra, (iii) variabilidad farmacocinética, (iv) variabilidad debida a la administración con alimentos, y (v) variabilidad de un paciente a otro.

30 Las partículas de la presente invención pueden tener un diámetro medio de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 10 mm; de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 8 mm; de aproximadamente 1,5 mm a aproximadamente 6 mm; o de aproximadamente 2 mm a aproximadamente 4 mm.

Agentes gelificantes

35 El agente gelificante se incluye en los núcleos de la presente invención en la cantidad necesaria con el fin de producir una viscosidad suficiente para disuadir del abuso después de mezclar la forma de dosificación con una solución acuosa. La cantidad de agente gelificante también se puede seleccionar para mantener u obtener un perfil de liberación buscado. En determinadas realizaciones, la cantidad de agente gelificante contenido en las formas de dosificación oral de la presente invención no es mayor que la cantidad de fármaco. En otras realizaciones, la cantidad de agente gelificante contenido en las formas de dosificación oral de la presente invención es menor que la cantidad de fármaco. En otras realizaciones, la cantidad de agente gelificante contenido en las formas de dosificación oral de la presente invención es mayor que la cantidad de fármaco.

45 En determinadas realizaciones, las formas de dosificación oral de la presente invención contienen una relación en peso entre el agente gelificante y el fármaco de aproximadamente 20:1 a aproximadamente 1:5; de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:3; 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; de aproximadamente 1:1,25; o de aproximadamente 1,25:1.

50 El agente gelificante utilizado en las formas de dosificación oral de la presente invención comprende óxido de polietileno, y puede comprender además un agente seleccionado, sin limitación, entre azúcares, alcoholes derivados de azúcares (por ejemplo manitol, sorbitol y similares), almidón y derivados de almidón, derivados de celulosa (por ejemplo celulosa microcristalina, carboximetil celulosa de sodio, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa e hidroxipropil metilcelulosa), atapulgitas, bentonitas, dextrinas, alginatos, carragenano, goma tragacanto, goma arábica, goma guar, goma xantana, pectina, gelatina, caolín, lecitina, silicato de magnesio y aluminio, derivados de ácido alginico (por ejemplo sales sódicas y cálcicas de

ácido algínico), derivados de quitina (por ejemplo quitosán), carbómeros, carbopoles, polycarbófilos, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, óxido de polietileno, alcohol polivinílico, dióxido de silicio, agentes tensioactivos, sistemas mixtos de agente tensioactivo/agente humectante, emulsionantes, otros materiales poliméricos, y mezclas de los mismos. En determinadas realizaciones, el agente gelificante comprende además goma xantana. En otras realizaciones, el agente gelificante comprende además pectina. La pectina o las sustancias pécticas incluyen pectatos purificados o aislados y fuentes de pectina natural cruda tales como residuos de manzana, cítricos o remolacha azucarera, que han sido sometidos, en caso necesario, a esterificación o desesterificación (por ejemplo mediante álcali o enzimas). Las pectinas también se pueden derivar de frutos cítricos tales como lima, limón, pomelo o naranja. En realizaciones preferidas, el agente gelificante comprende además un agente seleccionado, por ejemplo, entre el grupo consistente en óxido de polietileno, hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa y mezclas de los mismos.

En realizaciones que comprenden un óxido de polietileno de bajo peso molecular, el óxido de polietileno de bajo peso molecular puede tener, por ejemplo, un peso molecular medio de aproximadamente 10.000 a aproximadamente 750.000 daltons, o de aproximadamente 50.000 a aproximadamente 500.000 daltons, o de aproximadamente 75.000 a aproximadamente 300.000 daltons.

En realizaciones que comprenden un óxido de polietileno de alto peso molecular, el óxido de polietileno de alto peso molecular puede tener, por ejemplo, un peso molecular medio de aproximadamente 1.000.000 a aproximadamente 10.000.000 de daltons, o de aproximadamente 2.000.000 a aproximadamente 8.000.000 de daltons, o de aproximadamente 4.000.000 a aproximadamente 6.000.000 de daltons.

En determinadas realizaciones, la forma de dosificación oral comprende de aproximadamente un 5% (p/p) a aproximadamente un 95% (p/p) de óxido de polietileno, o de aproximadamente un 10% (p/p) a aproximadamente un 75% (p/p) de óxido de polietileno, o de aproximadamente un 15% (p/p) a aproximadamente un 40% (p/p) de óxido de polietileno, o de aproximadamente un 20% (p/p) a aproximadamente un 30% (p/p) de óxido de polietileno. Además del óxido de polietileno, la presente invención puede incluir un copolímero tribloque no iónico compuesto por una cadena hidrófoba central de polioxipropileno (óxido de (poli)propileno) flanqueada por dos cadenas hidrófilas de polioxietileno (óxido de (poli)etileno). Estos compuestos están comercialmente disponibles bajo los nombres comerciales Lutrol® y Poloxamer®.

Excipientes adicionales

Los núcleos comprimidos de la presente invención comprenden un polímero modificador de la liberación que consiste en un polímero acrílico neutro (por ejemplo Eudragit NE 30 D®, Eudragit NE 40 D® o Eudragit NM 30 D®), que también pueden proporcionar características de resistencia a la trituración a la forma de dosificación.

Los núcleos comprimidos de la presente invención pueden incluir excipientes adicionales, por ejemplo para ayudar a la fabricación, proporcionar resistencia adicional a la manipulación indebida, modificar la velocidad de liberación, o proporcionar resistencia a los alcoholes.

El excipiente adicional puede ser al menos un excipiente seleccionado entre el grupo consistente en agentes de carga, plastificantes, estabilizantes, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, adyuvantes de granulación, colorantes, saborizantes y agentes deslizantes.

En determinadas realizaciones, el núcleo comprimido incluye un polímero adicional que puede modificar la velocidad de liberación del agente activo contenido en el mismo. Los ejemplos de polímeros que pueden ser utilizados para modificar la liberación del agente activo incluyen polímeros celulósicos farmacéuticamente aceptables, que incluyen, pero no se limitan a, ésteres de celulosa, diésteres de celulosa, triésteres de celulosa, éteres de celulosa, éster-éteres de celulosa, acilatos de celulosa, diacilatos de celulosa, triacilatos de celulosa, acetatos de celulosa, diacetatos de celulosa, triacetatos de celulosa, acetato propionatos de celulosa, acetato butiratos de celulosa y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el polímero celulósico es un polímero alquicelulósico tal como metilcelulosa o etilcelulosa.

En otras realizaciones de la presente invención, el polímero adicional modificador de la liberación es un polímero acrílico farmacéuticamente aceptable seleccionado, sin limitación, entre copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, ácido (poli)acrílico, ácido (poli)metacrílico, copolímero de alquilamida y ácido metacrílico, metacrilato de (poli)metilo, (anhídrido de) ácido (poli)metacrílico, metacrilato de metilo, polimetacrilato, metacrilato de (poli)metilo, copolímero de metacrilato de (poli)metilo, poliacrilamida, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, anhídrido de ácido (poli)metacrílico, copolímeros de metacrilato de glicidilo, y mezclas de cualesquiera de los anteriores.

El agente activo se puede mezclar en seco con el agente gelificante y el excipiente adicional opcional (por ejemplo, polímero acrílico neutro) antes de comprimirlo en núcleos. En otras realizaciones, los materiales se pueden granular en húmedo, secar y opcionalmente moler antes de comprimirlos en núcleos.

- 5 En determinadas realizaciones, una parte de uno o más del agente activo, el agente gelificante y el excipiente adicional opcional (por ejemplo, polímero acrílico neutro), o la cantidad completa de los mismos, se puede incorporar de forma extragranular. Por ejemplo, el agente activo y el agente gelificante se pueden granular en húmedo, secar y opcionalmente moler. Después, la granulación resultante se puede mezclar con polímero acrílico neutro para obtener la mezcla de agente activo que se ha de comprimir. También se pueden añadir de forma extragranular materiales tales como agentes deslizantes y lubricantes para ayudar a la fabricación.
- 10 También es posible aplicar un polímero modificador de la velocidad de liberación como un revestimiento sobre los núcleos comprimidos alternativa o adicionalmente a la inclusión del polímero en el núcleo. El revestimiento puede incluir uno o más de los polímeros modificadores de la liberación tal como se describen más arriba en una cantidad sobre los núcleos comprimidos para alcanzar un aumento de peso, por ejemplo, de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 30%, de aproximadamente un 2% a aproximadamente un 15%, o de aproximadamente un 8% a aproximadamente un 12%.

- 15 Los núcleos comprimidos individuales también pueden incluir un revestimiento pelicular para mejorar el aspecto cosmético y/o para reducir la pegajosidad. Los ejemplos de materiales que pueden ser utilizados como un revestimiento pelicular incluyen hidroxipropil metilcelulosa, alcohol polivinílico, lactosa o una mezcla de los mismos. El revestimiento pelicular puede ser (i) un revestimiento exterior aplicado directamente sobre un núcleo comprimido, (ii) un revestimiento exterior aplicado directamente sobre un núcleo comprimido junto con un revestimiento modificador de la liberación, o (iii) una capa intermedia entre un núcleo comprimido y un revestimiento modificador de la liberación.

- 20 En determinadas realizaciones, los núcleos de las formas de dosificación oral de la presente invención comprenden de aproximadamente un 0,5% (p/p) a aproximadamente un 80% (p/p) de polímero acrílico neutro, o de aproximadamente un 1% (p/p) a aproximadamente un 60% (p/p) de polímero acrílico neutro, o de aproximadamente un 5% (p/p) a aproximadamente un 50% (p/p) de polímero acrílico neutro, o de aproximadamente un 10% (p/p) a aproximadamente un 40% (p/p) de polímero acrílico neutro.

Velocidades de liberación

- 30 El agente gelificante y el material modificador de la liberación se pueden incluir en la forma de dosificación para obtener una forma de dosificación de liberación inmediata o controlada.

- 35 El proceso mediante el cual el polímero modificador de la liberación es incorporado dentro del núcleo puede repercutir en los perfiles de liberación de la forma de dosificación oral. Por ejemplo, cuando el polímero modificador de la liberación se añade a través de una granulación en húmedo con el agente activo, la forma de dosificación oral puede mostrar una liberación controlada del agente activo. Cuando el polímero modificador de la liberación se añade a través de disolución con el agente activo, la forma de dosificación oral puede mostrar una liberación inmediata del agente activo. Cuando el polímero modificador de la liberación se añade a través de una combinación de granulación en húmedo y disolución, la forma de dosificación oral puede mostrar una liberación bifásica del agente activo. Además, la adición de un polímero modificador de la liberación con el agente activo antes de la granulación con un segundo polímero modificador de la liberación (el mismo polímero o uno diferente) puede mostrar una liberación inmediata del agente activo. Algunos ejemplos de estos perfiles de liberación están mostrados en la Figura 12, que representa los perfiles de liberación de las formulaciones de los Ejemplos 4 y 5 presentados más abajo, y en la Figura 14, que representa los perfiles de liberación de las formulaciones de los Ejemplos 4A y 6 y 7 presentados más abajo.

- 45 En determinadas realizaciones, las formas de dosificación de la presente invención proporcionan una liberación inmediata del agente activo de tal modo que al menos aproximadamente un 85%, al menos aproximadamente un 90%, o al menos aproximadamente un 95% del fármaco es liberado en un período de aproximadamente 45 minutos cuando se mide mediante disolución *in vitro* en un Aparato 1 USP (canastillo) a 100 rpm en 900 ml de JGS (con o sin enzimas) a 37°C.

- 50 En determinadas realizaciones, las formas de dosificación de la presente invención proporcionan una liberación inmediata del agente activo de tal modo que al menos aproximadamente un 90%, al menos aproximadamente un 95%, o al menos aproximadamente un 98% del fármaco es liberado en un período de aproximadamente 60 minutos cuando se mide mediante disolución *in vitro* en un Aparato 1 USP (canastillo) a 100 rpm en 900 ml de JGS (con o sin enzimas) a 37°C.

- 55 En determinadas realizaciones, las formas de dosificación de la presente invención proporcionan una liberación controlada para proporcionar, por ejemplo, una formulación de 6 horas, o de 8 horas, o de 12 horas, o de 24 horas.

- En el caso de las formulaciones de 12 horas, la forma de dosificación puede proporcionar, por ejemplo, una velocidad de liberación de disolución *in vitro* del agente activo (por ejemplo un analgésico opioide), cuando se mide mediante el Método de Canastillo USP a 100 rpm en 700 ml de JGS (con o sin enzimas) a 37°C, de al menos un 15% en peso del agente activo liberado en 1 hora, y cambiando después a 900 ml con Tampón de Fosfato, pH 7,5, a 37°C, de aproximadamente un 25% a aproximadamente un 65% en peso del agente activo liberado en 2 horas, de aproximadamente un 45% a aproximadamente un 85% en peso del agente activo liberado en 4 horas, y de al menos aproximadamente un 60% en peso del agente activo liberado en 8 horas.
- En el caso de las formulaciones de 24 horas, la forma de dosificación puede proporcionar, por ejemplo, una velocidad de liberación de disolución *in vitro* del agente activo (por ejemplo un analgésico opioide), cuando se mide mediante el Método de Canastillo USP a 100 rpm en 700 ml de JGS (con o sin enzimas) a 37°C durante 1 hora, y cambiando después a 900 ml con Tampón de Fosfato, pH 7,5, a 37°C, de al menos aproximadamente un 20% en peso del agente activo liberado en 4 horas, de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 65% en peso del agente activo liberado en 8 horas, de aproximadamente un 45% a aproximadamente un 85% en peso del agente activo liberado en 12 horas, y de al menos aproximadamente un 80% en peso del agente activo liberado en 24 horas.
- En determinadas realizaciones, la cantidad de agente activo (por ejemplo un analgésico opioide) liberado en 1 hora es de aproximadamente un 10% (p/p) a aproximadamente un 30% (p/p) cuando se mide mediante una disolución *in vitro* en un Aparato 1 USP (canastillo) a 100 rpm en 900 ml de JGS (con o sin enzimas) a 37°C.
- En determinadas realizaciones, la cantidad de agente activo (por ejemplo un analgésico opioide) liberado en 2 horas es de aproximadamente un 25% (p/p) a aproximadamente un 50% (p/p) cuando se mide mediante una disolución *in vitro* en un Aparato 1 USP (canastillo) a 100 rpm en 900 ml de JGS (con o sin enzimas) a 37°C, con un cambio después de 1 hora a 900 ml con Tampón de Fosfato, pH 7,5, a 37°C.
- En determinadas realizaciones, la cantidad de agente activo (por ejemplo un analgésico opioide) liberado en 4 horas es de aproximadamente un 40% (p/p) a aproximadamente un 80% (p/p) cuando se mide mediante una disolución *in vitro* en un Aparato 1 USP (canastillo) a 100 rpm en 900 ml de JGS (con o sin enzimas) a 37°C, con un cambio después de 1 hora a 900 ml con Tampón de Fosfato, pH 7,5, a 37°C.
- En determinadas realizaciones, la cantidad de agente activo (por ejemplo un analgésico opioide) liberado en 8 horas es de aproximadamente un 65% (p/p) a aproximadamente un 95% (p/p) cuando se mide mediante una disolución *in vitro* en un Aparato 1 USP (canastillo) a 100 rpm en 900 ml de JGS (con o sin enzimas) a 37°C, con un cambio después de 1 hora a 900 ml con Tampón de Fosfato, pH 7,5, a 37°C.
- En determinadas realizaciones, la cantidad de agente activo (por ejemplo un analgésico opioide) liberado en 12 horas es mayor de aproximadamente un 80% (p/p) cuando se mide mediante una disolución *in vitro* en un Aparato 1 USP (canastillo) a 100 rpm en 900 ml de JGS (con o sin enzimas) a 37°C, con un cambio después de 1 hora a 900 ml con Tampón de Fosfato, pH 7,5, a 37°C.
- En determinadas realizaciones, la cantidad de agente activo (por ejemplo un analgésico opioide) liberado en 1 hora es de aproximadamente un 15% (p/p) a aproximadamente un 25% (p/p) cuando se mide mediante una disolución *in vitro* en un Aparato 1 USP (canastillo) a 100 rpm en 900 ml de JGS (con o sin enzimas) a 37°C.
- En determinadas realizaciones, la cantidad de agente activo (por ejemplo un analgésico opioide) liberado en 2 horas es de aproximadamente un 30% (p/p) a aproximadamente un 40% (p/p) cuando se mide mediante una disolución *in vitro* en un Aparato 1 USP (canastillo) a 100 rpm en 900 ml de JGS (con o sin enzimas) a 37°C, con un cambio después de 1 hora a 900 ml con Tampón de Fosfato, pH 7,5, a 37°C.
- En determinadas realizaciones, la cantidad de agente activo (por ejemplo un analgésico opioide) liberado en 4 horas es de aproximadamente un 55% (p/p) a aproximadamente un 75% (p/p) cuando se mide mediante una disolución *in vitro* en un Aparato 1 USP (canastillo) a 100 rpm en 900 ml de JGS (con o sin enzimas) a 37°C, con un cambio después de 1 hora a 900 ml con Tampón de Fosfato, pH 7,5, a 37°C.
- En determinadas realizaciones, la cantidad de agente activo (por ejemplo un analgésico opioide) liberado en 8 horas es de aproximadamente un 75% (p/p) a aproximadamente un 85% (p/p) cuando se mide mediante una disolución *in vitro* en un Aparato 1 USP (canastillo) a 100 rpm en 900 ml de JGS (con o sin enzimas) a 37°C, con un cambio después de 1 hora a 900 ml con Tampón de Fosfato, pH 7,5, a 37°C.
- En determinadas realizaciones, la cantidad de agente activo (por ejemplo un analgésico opioide) liberado en 12 horas es mayor de aproximadamente un 90% (p/p) cuando se mide mediante una disolución *in vitro* en un Aparato 1 USP (canastillo) a 100 rpm en 900 ml de JGS (con o sin enzimas) a 37°C, con un cambio después de 1 hora a 900 ml con Tampón de Fosfato, pH 7,5, a 37°C.
- En determinadas realizaciones, la cantidad de agente activo (por ejemplo un analgésico opioide) liberado en 1 hora es de aproximadamente un 10% (p/p) a aproximadamente un 30% (p/p); la cantidad de agente activo liberado en 2 horas es de aproximadamente un 25% (p/p) a aproximadamente un 50% (p/p); la cantidad de

agente activo liberado en 4 horas es de aproximadamente un 40% (p/p) a aproximadamente un 80% (p/p); la cantidad de agente activo liberado en 8 horas es de aproximadamente un 65% (p/p) a aproximadamente un 95% (p/p), y la cantidad de agente activo liberado en 12 horas es mayor de aproximadamente un 80% (p/p); en cada caso cuando se mide mediante una disolución *in vitro* en un Aparato 1 USP (canastillo) a 100 rpm en 900 ml de jugo gástrico simulado sin enzimas (JGS) a 37°C.

5

En determinadas realizaciones, la cantidad de agente activo liberado en 1 hora es de aproximadamente un 15% (p/p) a aproximadamente un 25% (p/p); la cantidad de agente activo liberado en 2 horas es de aproximadamente un 30% (p/p) a aproximadamente un 40% (p/p); la cantidad de agente activo liberado en 4 horas es de aproximadamente un 55% (p/p) a aproximadamente un 75% (p/p); la cantidad de agente activo liberado en 8 horas es de aproximadamente un 75% (p/p) a aproximadamente un 85% (p/p), y la cantidad de agente activo liberado en 12 horas es mayor de aproximadamente un 90% (p/p); en cada caso cuando se mide mediante una disolución *in vitro* en un Aparato 1 USP (canastillo) a 100 rpm en 900 ml de jugo gástrico simulado sin enzimas (JGS) a 37°C.

10

Resistencia a los alcoholes

El agente gelificante y el agente modificador de la liberación se pueden seleccionar para inhibir la descarga de dosis del agente activo en presencia de alcohol. Esta característica es para prevenir que la forma de dosificación libere el agente activo a una velocidad mayor que la prevista cuando se bebe alcohol durante la permanencia de la forma de dosificación en el tracto gastrointestinal. Determinados polímeros hidrófilos (por ejemplo óxido de polietileno o metilcelulosa) son agentes gelificantes adecuados que pueden proporcionar resistencia a los alcoholes a la forma de dosificación.

15

20

En determinadas realizaciones, la cantidad de agente activo (por ejemplo un analgésico opioide) liberado en 1 hora en 900 ml de HCl 0,1 N (pH 1,5) con un 40% de EtOH utilizando un Aparato II USP a 50 rpm no es mayor que la cantidad de agente activo liberado en 1 hora en 900 ml de HCl 0,1 N (pH 1,5) con un 0% de EtOH utilizando un Aparato II USP a 50 rpm.

25

En determinadas realizaciones, la cantidad de agente activo (por ejemplo un analgésico opioide) liberado en 1 hora en 900 ml de HCl 0,1 N (pH 1,5) con un 40% de EtOH utilizando un Aparato II USP a 50 rpm es menor que la cantidad de agente activo liberado en 1 hora en 900 ml de HCl 0,1 N (pH 1,5) con un 0% de EtOH utilizando un Aparato II USP a 50 rpm.

30

En determinadas realizaciones, la cantidad de agente activo (por ejemplo un analgésico opioide) liberado en 1 hora en 900 ml de HCl 0,1 N (pH 1,5) con un 40% de EtOH utilizando un Aparato II USP a 50 rpm está dentro de un 25% (p/p) de la cantidad de agente activo liberado en 1 hora en 900 ml de HCl 0,1 N (pH 1,5) con un 0% de EtOH utilizando un Aparato II USP a 50 rpm.

En determinadas realizaciones, la cantidad de agente activo (por ejemplo un analgésico opioide) liberado en 1 hora en 900 ml de HCl 0,1 N (pH 1,5) con un 40% de EtOH utilizando un Aparato II USP a 50 rpm está dentro de un 10% (p/p) de la cantidad de agente activo liberado en 1 hora en 900 ml de HCl 0,1 N (pH 1,5) con un 0% de EtOH utilizando un Aparato II USP a 50 rpm.

35

En determinadas realizaciones, la cantidad de agente activo (por ejemplo un analgésico opioide) liberado en 2 horas en 900 ml de HCl 0,1 N (pH 1,5) con un 40% de EtOH utilizando un Aparato II USP a 50 rpm no es mayor que la cantidad de agente activo liberado en 2 horas en 900 ml de HCl 0,1 N (pH 1,5) con un 0% de EtOH utilizando un Aparato II USP a 50 rpm.

40

En determinadas realizaciones, la cantidad de agente activo (por ejemplo un analgésico opioide) liberado en 2 horas en 900 ml de HCl 0,1 N (pH 1,5) con un 40% de EtOH utilizando un Aparato II USP a 50 rpm es menor que la cantidad de agente activo liberado en 2 horas en 900 ml de HCl 0,1 N (pH 1,5) con un 0% de EtOH utilizando un Aparato II USP a 50 rpm.

En determinadas realizaciones, la cantidad de agente activo (por ejemplo un analgésico opioide) liberado en 2 horas en 900 ml de HCl 0,1 N (pH 1,5) con un 40% de EtOH utilizando un Aparato II USP a 50 rpm está dentro de un 25% (p/p) de la cantidad de agente activo liberado en 2 horas en 900 ml de HCl 0,1 N (pH 1,5) con un 0% de EtOH utilizando un Aparato II USP a 50 rpm.

45

En determinadas realizaciones, la cantidad de agente activo (por ejemplo un analgésico opioide) liberado en 2 horas en 900 ml de HCl 0,1 N (pH 1,5) con un 40% de EtOH utilizando un Aparato II USP a 50 rpm está dentro de un 10% (p/p) de la cantidad de agente activo liberado en 2 horas en 900 ml de HCl 0,1 N (pH 1,5) con un 0% de EtOH utilizando un Aparato II USP a 50 rpm.

50

En determinadas realizaciones, la cantidad de agente activo (por ejemplo un analgésico opioide) liberado en 4 horas en 900 ml de HCl 0,1 N (pH 1,5) con un 40% de EtOH utilizando un Aparato II USP a 50 rpm no es mayor que la cantidad de agente activo liberado en 4 horas en 900 ml de HCl 0,1 N (pH 1,5) con un 0% de EtOH utilizando un Aparato II USP a 50 rpm.

55

En determinadas realizaciones, la cantidad de agente activo (por ejemplo un analgésico opioide) liberado en 4 horas en 900 ml de HCl 0,1 N (pH 1,5) con un 40% de EtOH utilizando un Aparato II USP a 50 rpm es menor que la cantidad de agente activo liberado en 4 horas en 900 ml de HCl 0,1 N (pH 1,5) con un 0% de EtOH utilizando un Aparato II USP a 50 rpm.

5 En determinadas realizaciones, la cantidad de agente activo (por ejemplo un analgésico opioide) liberado en 4 horas en 900 ml de HCl 0,1 N (pH 1,5) con un 40% de EtOH utilizando un Aparato II USP a 50 rpm está dentro de un 25% (p/p) de la cantidad de agente activo liberado en 4 horas en 900 ml de HCl 0,1 N (pH 1,5) con un 0% de EtOH utilizando un Aparato II USP a 50 rpm.

10 En determinadas realizaciones, la cantidad de agente activo (por ejemplo un analgésico opioide) liberado en 4 horas en 900 ml de HCl 0,1 N (pH 1,5) con un 40% de EtOH utilizando un Aparato II USP a 50 rpm está dentro de un 10% (p/p) de la cantidad de agente activo liberado en 4 horas en 900 ml de HCl 0,1 N (pH 1,5) con un 0% de EtOH utilizando un Aparato II USP a 50 rpm.

Resistencia a la manipulación indebida

15 En determinadas realizaciones, la forma de dosificación oral sólida de la presente invención demuestra la característica de resistencia a la manipulación indebida de no romperse o desmenuzarse cuando se aplica fuerza a la misma (por ejemplo, golpeándola con un martillo). En lugar de ello, la forma de dosificación oral sólida se aplana sin romperse o desmenuzarse. Esta característica dificulta el abuso de la forma de dosificación oral sólida esnifando el polvo de un comprimido desmenuzado, masticando un comprimido o
20 inyectando una solución preparada a partir de un comprimido desmenuzado. La inclusión de óxido de polietileno puede proporcionar propiedades de resistencia a la manipulación indebida. La adición de polímero acrílico neutro también proporciona estas propiedades.

En determinadas realizaciones, la forma de dosificación sólida oral se puede aplanar sin romperse, en donde el espesor de la forma de dosificación después del aplanamiento corresponde a no más de aproximadamente un 60%, no más de aproximadamente un 50%, no más de aproximadamente un 40%, no más de
25 aproximadamente un 30% o no más de aproximadamente un 20% del espesor de la forma de dosificación antes del aplanamiento.

En determinadas realizaciones, la cantidad de agente activo (por ejemplo un analgésico opioide) liberado en 0,5 horas desde una forma de dosificación aplanada se diferencia en no más de aproximadamente un 20%, no más de aproximadamente un 15% o no más de aproximadamente un 10% de puntos con respecto a una
30 forma de dosificación no aplanada cuando se mide mediante una disolución *in vitro* en un Aparato 1 USP (canastillo) a 100 rpm en 900 ml de jugo gástrico simulado (JGS) sin enzimas a 37°C.

Agentes activos

En determinadas realizaciones, el agente activo utilizado en la forma de dosificación oral sólida de la presente invención se selecciona entre el grupo consistente en inhibidores de la ECA, hormonas adenohipofisarias,
35 agentes bloqueadores de neuronas adrenérgicas, esteroides adrenocorticales, inhibidores de la biosíntesis de esteroides adrenocorticales, agonistas alfa-adrenérgicos, antagonistas alfa-adrenérgicos, agonistas alfa-2-adrenérgicos selectivos, analgésicos, antipiréticos, agentes antiinflamatorios, andrógenos, anestésicos locales y generales, agentes antiadictivos, antiandrógenos, agentes antiarrítmicos, agentes antiasmáticos, agentes anticolinérgicos, agentes anticolinesterasa, anticoagulantes, agentes antidiabéticos, agentes
40 antidiarreicos, antidiuréticos, antieméticos, agentes procinéticos, agentes antiepilépticos, antiestrógenos, agentes antifúngicos, agentes antihipertensivos, agentes antimicrobianos, agentes antimigrañosos, agentes antimuscarínicos, agentes antineoplásicos, agentes antiparasitarios, agentes antiparkinsonianos, agentes antiplaquetarios, antiprogesterinas, agentes antiesquizofrénicos, agentes antitiroideos, antitusivos, agentes antivirales, antidepresivos atípicos, azaespirodecanodionas, barbituratos, benzodiazepinas, benzotiadiazidas,
45 agonistas beta-adrenérgicos, antagonistas beta-adrenérgicos, antagonistas beta-1-adrenérgicos selectivos, agonistas beta-2-adrenérgicos selectivos, sales biliares, agentes que afectan al volumen y la composición de fluidos corporales, butirofenonas, agentes que afectan a la calcificación, bloqueadores de canales de calcio, fármacos cardiovasculares, catecolaminas y fármacos simpaticomiméticos, agonistas colinérgicos, reactivadores de colinesterasa, agentes anticonceptivos, agentes dermatológicos, difenilbutilpiperidinas,
50 diuréticos, alcaloides de cornezuelo, estrógenos, agentes de bloqueo ganglionar, agentes de estimulación ganglionar, hidantoínas, agentes para el control de la acidez gástrica y el tratamiento de úlceras pépticas, agentes hematopoyéticos, histaminas, antagonistas de histamina, hormonas, antagonistas de 5-hidroxitriptamina, fármacos para el tratamiento de la hiperlipoproteínemia, hipnóticos, sedantes, agentes inmunosupresores, laxantes, metilxantinas, inhibidores de la monoamina oxidasa, agentes bloqueadores neuromusculares, nitratos orgánicos, agonistas de opioides, antagonistas de opioides, enzimas pancreáticas, fenotiazinas, progestinas, prostaglandinas, agentes para el tratamiento de trastornos psiquiátricos, retinoides, bloqueadores de 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, vasodilatores, vitaminas, y mezclas de los mismos.

En determinadas realizaciones, el agente activo es un agonista de opioides. En dichas realizaciones, el agonista de opioides se selecciona entre el grupo consistente en alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bezitramida, 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, meptazinol, metazocina, metadona, metopón, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenorfanol, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, proheptazina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanilo, tilidina, tramadol, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos. En determinadas realizaciones, el agonista de opioides se selecciona entre el grupo consistente en codeína, fentanilo, hidromorfona, hidrocodona, oxicodona, dihidrocodeína, dihidromorfina, morfina, tramadol, oximorfona, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos.

En determinadas realizaciones, el agonista de opioides es oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad, por ejemplo, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg. Las cantidades específicas de oxicodona o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma incluyen aproximadamente 2,5 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 7,5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 120 mg o aproximadamente 160 mg.

En determinadas realizaciones de la presente invención, el agente activo es clorhidrato 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.

Los documentos WO 2005/097801 A1, Patente de los EE.UU. nº 7,129,248 B2 y US 2006/0173029 A1 describen un proceso para preparar clorhidrato de oxicodona con niveles bajos de 14-hidroxicodeinona.

En determinadas realizaciones, la forma de dosificación oral sólida de la presente invención comprende un agente activo que es un antagonista de opioides (con o sin un agonista de opioides). En dichas realizaciones, el antagonista de opioides se selecciona entre el grupo consistente en amifenazol, naltrexona, metilnaltrexona, naloxona, nalbufina, nalorfina, dinicotinato de nalorfina, nalmefero, levalorfanol, ciclazocina, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos.

En determinadas realizaciones, las formas de dosificación de la presente invención pueden incluir un agonista de opioides y un antagonista de opioides no biodisponible oralmente (por ejemplo naloxona). El antagonista de opioides no biodisponible oralmente puede estar contenido dentro del núcleo comprimido o en un revestimiento.

En determinadas realizaciones, la forma de dosificación oral sólida de la presente invención comprende un agente activo que consiste en un analgésico no opioide. En dichas realizaciones, el analgésico no opioide es una agente antiinflamatorio no esteroideo seleccionado entre el grupo consistente 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 está dirigida a formas de dosificación en las que se utilizan agentes activos tales como benzodiazepinas, barbituratos o anfetaminas, sus antagonistas o combinaciones de los mismos.

Las benzodiazepinas que pueden ser utilizadas en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, alprazolam, bromazepam, clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, halazepam, ketazolam, lorazepam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, temazepam, triazolam, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos. Los antagonistas de benzodiazepina que pueden ser utilizados en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, flumazenil y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Los barbituratos que pueden ser utilizados en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butalbital, metohexital, mefobarbital, metarbitol, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos. Los antagonistas de barbiturato que pueden ser utilizados en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, anfetaminas y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

Los estimulantes que pueden ser utilizados en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, anfetaminas, tales como anfetamina, complejo de resina de dextroanfetamina, dextroanfetamina, metanfetamina, metilfenidato, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos. Los antagonistas de estimulantes que pueden ser utilizados en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, benzodiazepinas, y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

Métodos de fabricación

Más abajo se describirá un proceso para preparar las formas de dosificación oral de liberación inmediata y controlada como se describen en la presente memoria que comprenden de 2 a 75 partículas, que incluyen un núcleo comprimido que comprende (i) un agente activo susceptible de abuso, (ii) un agente gelificante que comprende óxido de polietileno; y (iii) un polímero acrílico neutro; en donde las 2 a 75 partículas contienen una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz del agente activo; y en donde la viscosidad resultante de mezclar una dosis unitaria intacta de la forma de dosificación con 0,5 a 10 ml de un líquido acuoso es de al menos 10 mPa s (10 cP).

El proceso puede incluir la preparación de una forma de dosificación oral en donde la cantidad de agente activo liberado a las 0,5 horas, cuando se mide en un Aparato 1 USP (canastillo) a 100 rpm en 900 ml de jugo gástrico simulado sin enzimas (JGS) con un 40% de etanol a 37°C, está dentro del 20% de la cantidad de agente activo liberado a las 0,5 horas cuando se mide en un Aparato 1 USP (canastillo) a 100 rpm en 900 ml de jugo gástrico simulado sin enzimas (JGS) con un 0% de etanol a 37°C.

El proceso puede incluir el curado de los núcleos comprimidos a una temperatura mayor que la temperatura de transición del estado vítreo del agente gelificante durante al menos 1 minuto.

El proceso puede incluir además la combinación de 2 a 75 partículas con un diluyente dentro de una cápsula farmacéuticamente aceptable.

Las 2 a 75 partículas se pueden procesar además en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo introduciéndolas en una cápsula, un sobre o un papel plegado.

Cuando las partículas están contenidas en una cápsula, determinadas realizaciones incluyen la incorporación de un diluyente dentro de la cápsula junto con las partículas de agente activo. La incorporación del diluyente puede servir para reducir la aglomeración de las partículas para facilitar que la forma de dosificación mantenga el perfil de liberación previsto.

El diluyente se puede mezclar con las partículas antes de la incorporación dentro una cápsula, o se puede añadir antes o después de la incorporación de las partículas de agente activo dentro la cápsula.

En una realización preferida, las partículas de agente activo están contenidas en la cápsula y ésta se rellena con el diluyente.

El diluyente puede incluir, sin limitación, un sacárido (por ejemplo sacarosa, dextrosa, lactosa, fructosa, manitol y mezclas de los mismos), un polietilenglicol o un material celulósico (por ejemplo celulosa microcristalina), o una mezcla de los mismos.

Otras formulaciones

Las 2 a 75 partículas pueden estar en forma de una granulación, esferoides, pastillas comprimidas o perlas y pueden tener un diámetro medio de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 5 mm; de aproximadamente 0,2 mm a aproximadamente 3 mm; de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 2,5 mm; o de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 2 mm. Opcionalmente, las formulaciones se pueden curar de acuerdo con los parámetros como se describen en esta memoria.

Estas realizaciones preferiblemente proporcionan (i) una viscosidad de la forma de dosificación inadecuada para una administración parenteral o nasal cuando se mezcla (intacta) con 0,5 a 10 ml de un líquido acuoso como se describe en esta memoria, (ii) resistencia a los alcoholes como se describe en esta memoria, y/o (iii) resistencia a la trituration como se describe en esta memoria.

Métodos de tratamiento

Un método para tratar una enfermedad o afección comprende la administración de cualquiera de las formas de dosificación oral sólidas resistentes a la manipulación indebida aquí descritas a un paciente que lo necesite. El paciente puede ser tratado, por ejemplo, de dolor, diarrea o estreñimiento.

- 5 El método puede comprender la administración de la forma de dosificación oral sólida resistente a la manipulación indebida aquí descrita en combinación con otra composición farmacéutica. La otra composición farmacéutica puede ser administrada para tratar la misma afección o enfermedad. La otra composición farmacéutica también puede ser administrada para tratar una afección o enfermedad diferente.

- 10 El método de tratamiento puede comprender además el seguimiento del paciente para determinar cómo metaboliza el paciente el agente activo, o cómo responde el paciente al agente activo. El método de tratamiento comprende además la modificación de la dosis de la forma de dosificación oral sólida resistente a la manipulación indebida en respuesta a dicho seguimiento. Antes de administrar la forma de dosificación oral sólida al paciente se toman determinadas mediciones de base de referencia.

Formulaciones curadas

- 15 Un proceso para preparar la forma de dosificación de la presente invención puede comprender además la etapa de curar la forma de dosificación final. El curado es un proceso en el que la forma de dosificación se somete a determinadas condiciones tales como calor o radiación electromagnética durante un tiempo específico con el fin de obtener un cambio funcional o físico en la forma de dosificación. El cambio funcional puede consistir en que la forma de dosificación presente un perfil de disolución que no cambia sustancialmente con el paso del tiempo. El cambio físico puede consistir, por ejemplo, en el endurecimiento de determinados polímeros (por ejemplo óxidos de polietileno) que pueden estar incluidos en la forma de dosificación.

- 25 La etapa de curado puede comprender la fusión al menos parcial del óxido de polietileno de la formulación. En particular, durante la etapa de curado se puede fundir al menos aproximadamente un 20%, o al menos aproximadamente un 30%, o al menos aproximadamente un 40%, o al menos aproximadamente un 50%, o al menos aproximadamente un 60%, o al menos aproximadamente un 75%, o al menos aproximadamente un 90%, o al menos aproximadamente un 100% del óxido de polietileno de la formulación. La fusión se puede cuantificar mediante microscopía de platina caliente o calorimetría diferencial de barrido.

- 30 La etapa de curado puede comprender someter la formulación a una temperatura elevada durante un determinado período de tiempo. La temperatura de curado puede ser al menos tal alta como la temperatura de reblandecimiento del óxido de polietileno. La temperatura de curado puede ser de al menos aproximadamente 60°C, al menos aproximadamente 62°C, o estar dentro del intervalo de aproximadamente 62°C a aproximadamente 90°C, de aproximadamente 62°C a aproximadamente 85°C, de aproximadamente 62°C a aproximadamente 80°C, de aproximadamente 65°C a aproximadamente 90°C, de aproximadamente 65°C a aproximadamente 85°C, o de aproximadamente 65°C a aproximadamente 80°C. Preferiblemente, la temperatura de curado está dentro del intervalo de aproximadamente 68°C a aproximadamente 90°C, de aproximadamente 68°C a aproximadamente 85°C, de aproximadamente 68°C a aproximadamente 80°C, de aproximadamente 70°C a aproximadamente 90°C, de aproximadamente 70°C a aproximadamente 85°C, de aproximadamente 70°C a aproximadamente 80°C, de aproximadamente 72°C a aproximadamente 90°C, de aproximadamente 72°C a aproximadamente 85°C, o de aproximadamente 72°C a aproximadamente 80°C. La temperatura de curado puede ser de al menos aproximadamente 60°C o al menos aproximadamente 62°C, y menor de aproximadamente 90°C o menor de aproximadamente 80°C. Preferiblemente está dentro del intervalo de aproximadamente 62°C a aproximadamente 72°C, o de aproximadamente 68°C a aproximadamente 72°C. Preferiblemente, la temperatura de curado es al menos tal alta como el límite inferior del intervalo de la temperatura de reblandecimiento del óxido de polietileno, o de al menos aproximadamente 62°C, o de al menos aproximadamente 68°C. La temperatura de curado puede ser al menos tan alta como el límite superior del intervalo de la temperatura de reblandecimiento del óxido de polietileno, o de al menos aproximadamente 72°C, o mayor que el límite superior del intervalo de la temperatura de reblandecimiento del óxido de polietileno, o de al menos aproximadamente 75°C, o de al menos aproximadamente 80°C.

- 50 Cuando la etapa de curado implique someter la formulación a una temperatura elevada durante un determinado período de tiempo, este período de tiempo se denominará en adelante como tiempo de curado. Para la medición del tiempo de curado se definen un punto de partida y un punto final de la etapa de curado. El punto de partida de la etapa de curado se define como el momento en el que se alcanza la temperatura de curado.

- 55 El perfil de temperatura durante la etapa de curado puede mostrar una forma de tipo meseta entre el punto de partida y el punto final del curado, en donde el punto final de la etapa de curado se define como el momento en el que el calentamiento se interrumpe o al menos se reduce, por ejemplo finalizando o reduciendo el calentamiento y/o iniciando una etapa de enfriamiento subsiguiente, de tal modo que la temperatura disminuye posteriormente por debajo de la temperatura de curado en más de aproximadamente 10°C y/o por debajo del límite inferior del intervalo de la temperatura de reblandecimiento del óxido de polietileno, por

ejemplo por debajo de aproximadamente 62°C. Cuando se alcanza la temperatura de curado y por lo tanto se inicia la etapa de curado, en el curso de la etapa de curado se pueden producir desviaciones con respecto a la temperatura de curado. Estas desviaciones son toleradas siempre que no sobrepasen un valor de aproximadamente $\pm 10^\circ\text{C}$, preferiblemente de aproximadamente $\pm 6^\circ\text{C}$ y de forma especialmente preferible de aproximadamente $\pm 3^\circ\text{C}$. Por ejemplo, si se ha de mantener una temperatura de curado de al menos aproximadamente 75°C, la temperatura medida puede aumentar temporalmente hasta un valor de aproximadamente 85°C, aproximadamente 81°C o aproximadamente 78°C, y la temperatura medida también puede disminuir temporalmente hasta un valor de aproximadamente 65°C, aproximadamente 69°C o aproximadamente 72°C. En los casos con una mayor disminución de la temperatura y/o en caso de que la temperatura disminuya por debajo del límite inferior del intervalo de la temperatura de reblandecimiento del óxido de polietileno, por ejemplo por debajo de aproximadamente 62°C, la etapa de curado se interrumpe, es decir, se llega a un punto final. El curado se puede reiniciar alcanzando de nuevo la temperatura de curado.

El perfil de temperatura durante la etapa de curado puede presentar una forma parabólica o triangular entre el punto de partida y el punto final del curado. Esto significa que después del punto de partida, es decir, el momento en el que se alcanza la temperatura de curado, la temperatura sigue aumentando hasta alcanzar un valor máximo, y después disminuye, en donde el punto final de la etapa de curado se define como el momento en el que la temperatura cae por debajo de la temperatura de curado.

Dependiendo del aparato utilizado para el curado (es decir, el dispositivo de curado), dentro del dispositivo de curado se pueden medir diferentes temperaturas para caracterizar la temperatura de curado.

La etapa de curado puede tener lugar en un horno, midiéndose la temperatura dentro del horno. Sobre esta base, cuando la etapa de curado tiene lugar en un horno, la temperatura de curado se define como la temperatura interior prevista del horno y el punto de partida de la etapa de curado se define como el momento en el que la temperatura interior del horno alcanza la temperatura de curado. El punto final de la etapa de curado se define como (1) el momento en el que el calentamiento se interrumpe o al menos se reduce y la temperatura dentro del horno cae posteriormente por debajo de la temperatura de curado en más de aproximadamente 10°C y/o por debajo del límite inferior del intervalo de la temperatura de reblandecimiento del óxido de polietileno, por ejemplo por debajo de aproximadamente 62°C, en un perfil de temperatura de tipo meseta, o (2) el momento en el que la temperatura dentro del horno cae por debajo de la temperatura de curado en un perfil de temperatura parabólico o triangular. Preferiblemente, la etapa de curado comienza cuando la temperatura dentro del horno alcanza una temperatura de curado de al menos aproximadamente 62°C, al menos aproximadamente 68°C, al menos aproximadamente 70°C, al menos aproximadamente 72°C o al menos aproximadamente 75°C. Preferiblemente, el perfil de temperatura durante la etapa de curado presenta una forma de tipo meseta, en donde la temperatura de curado, es decir, la temperatura dentro del horno, es de al menos aproximadamente 68°C, aproximadamente 70°C, aproximadamente 72°C, aproximadamente 73°C, o está dentro de un intervalo de aproximadamente 70°C a aproximadamente 75°C, y el tiempo de curado está preferiblemente dentro del intervalo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 20 horas, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 15 horas, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 4 horas, o de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 2 horas o de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 90 minutos.

El curado puede tener lugar en dispositivos de curado que se calientan mediante una corriente de aire y que comprenden un suministro de aire caliente (entrada) y una salida, por ejemplo, una bandeja de revestimiento o un lecho fluidizado. Estos dispositivos de curado se denominarán en adelante dispositivos de curado por convección. En estos dispositivos de curado es posible medir la temperatura del aire de entrada, es la temperatura del aire caliente que entra en el dispositivo de curado por convección y/o la temperatura del aire de salida, es decir, la temperatura del aire que sale del dispositivo de curado por convección. También es posible determinar o al menos estimar la temperatura de las formulaciones dentro del dispositivo de curado por convección durante la etapa de curado, por ejemplo utilizando instrumentos de medición de temperatura por infrarrojos (tal como una pistola de IR) o midiendo la temperatura mediante el uso de una sonda de temperatura colocada dentro del dispositivo de curado cerca de las formulaciones. Sobre esta base, cuando la etapa de curado tiene lugar en un dispositivo de curado por convección, la temperatura de curado se puede definir y el tiempo de curado se puede medir tal como se indica a continuación.

En un proceso (método 1), la temperatura de curado se define como la temperatura prevista del aire de entrada y el punto de partida de la etapa de curado se define como el momento en el que la temperatura del aire de entrada alcanza la temperatura de curado. El punto final de la etapa de curado se define como (1) el momento en el que el calentamiento se interrumpe o al menos se reduce y la temperatura del aire de entrada cae posteriormente por debajo de la temperatura de curado en más de aproximadamente 10°C y/o por debajo del límite inferior del intervalo de la temperatura de reblandecimiento del óxido de polietileno, por ejemplo por debajo de aproximadamente 62°C, en un perfil de temperatura de tipo meseta, o (2) el momento en el que la temperatura del aire de entrada cae por debajo de la temperatura de curado en un perfil de temperatura parabólico o triangular. Preferiblemente, de acuerdo con el método 1, la etapa de curado comienza cuando la temperatura del aire de entrada alcanza una temperatura de curado de al menos aproximadamente 62°C, al menos aproximadamente 68°C, al menos aproximadamente 70°C, al menos aproximadamente 72°C o al

menos aproximadamente 75°C. Preferiblemente, el perfil de temperatura durante la etapa de curado presenta una forma de tipo meseta, en donde la temperatura de curado, es decir, la temperatura prevista del aire de entrada, es preferiblemente de al menos aproximadamente 72°C, por ejemplo aproximadamente 75°C, y el tiempo de curado medido de acuerdo con el método 1 está preferiblemente dentro del intervalo de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 2 horas, por ejemplo aproximadamente 30 minutos o aproximadamente 1 hora.

En otro proceso (método 2), la temperatura de curado se define como la temperatura prevista del aire de salida, y el punto de partida de la etapa de curado se define como el momento en el que la temperatura del aire de salida alcanza la temperatura de curado. El punto final de la etapa de curado se define como (1) el momento en el que el calentamiento se interrumpe o al menos se reduce y la temperatura del aire de salida cae posteriormente por debajo de la temperatura de curado en más de aproximadamente 10°C y/o por debajo del límite inferior del intervalo de la temperatura de reblandecimiento del óxido de polietileno, por ejemplo por debajo de aproximadamente 62°C, en un perfil de temperatura de tipo meseta, o (2) el momento en el que la temperatura del aire de salida cae por debajo de la temperatura de curado en un perfil de temperatura parabólico o triangular. Preferiblemente, de acuerdo con el método 2, la etapa de curado comienza cuando la temperatura del aire de salida alcanza una temperatura de curado de al menos aproximadamente 62°C, al menos aproximadamente 68°C, al menos aproximadamente 70°C, al menos aproximadamente 72°C o al menos aproximadamente 75°C. Preferiblemente, el perfil de temperatura durante la etapa de curado presenta una forma de tipo meseta, en donde la temperatura de curado, es decir, la temperatura prevista del aire de salida, es preferiblemente de al menos aproximadamente 68°C, de al menos aproximadamente 70°C o de al menos aproximadamente 72°C, por ejemplo, la temperatura prevista del aire de salida es de aproximadamente 68°C, aproximadamente 70°C, aproximadamente 72°C, aproximadamente 75°C o aproximadamente 78°C, y el tiempo de curado medido de acuerdo con el método 2 está preferiblemente dentro del intervalo de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 2 horas o de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 90 minutos, por ejemplo, el tiempo de curado es de aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 60 minutos, aproximadamente 70 minutos, aproximadamente 75 minutos o aproximadamente 90 minutos. De forma especialmente preferible, el tiempo de curado medido de acuerdo con el método 2 está dentro del intervalo de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 1 hora.

En otro proceso (método 3) la temperatura de curado se define como la temperatura prevista de las formulaciones y el punto de partida de la etapa de curado se define como el momento en el que la temperatura de las formulaciones, que se puede medir por ejemplo mediante una pistola de IR, alcanza la temperatura de curado. El punto final de la etapa de curado se define como (1) el momento en el que el calentamiento se interrumpe o al menos se reduce y la temperatura de las formulaciones cae posteriormente por debajo de la temperatura de curado en más de aproximadamente 10°C y/o por debajo del límite inferior del intervalo de la temperatura de reblandecimiento del óxido de polietileno, por ejemplo por debajo de aproximadamente 62°C, en un perfil de temperatura de tipo meseta, o (2) el momento en el que la temperatura de las formulaciones cae por debajo de la temperatura de curado en un perfil de temperatura parabólico o triangular. Preferiblemente, de acuerdo con el método 3, la etapa de curado comienza cuando la temperatura de las formulaciones alcanza una temperatura de curado de al menos aproximadamente 62°C, al menos aproximadamente 68°C, al menos aproximadamente 70°C, al menos aproximadamente 72°C o al menos aproximadamente 75°C.

En otro proceso más (método 4) la temperatura de curado se define como la temperatura prevista medida utilizando una sonda de temperatura, tal como un termopar de alambres, que está colocada dentro del dispositivo de curado cerca de las formulaciones, y el punto de partida de la etapa de curado se define como el momento en el que la temperatura medida utilizando la sonda de temperatura alcanza la temperatura de curado. El punto final de la etapa de curado se define como (1) el momento en el que el calentamiento se interrumpe o al menos se reduce y la temperatura medida utilizando la sonda de temperatura cae posteriormente por debajo de la temperatura de curado en más de aproximadamente 10°C y/o por debajo del límite inferior del intervalo de la temperatura de reblandecimiento del óxido de polietileno, por ejemplo por debajo de aproximadamente 62°C, en un perfil de temperatura de tipo meseta, o (2) el momento en el que la temperatura medida utilizando la sonda de temperatura cae por debajo de la temperatura de curado en un perfil de temperatura parabólico o triangular. Preferiblemente, la etapa de curado comienza cuando la temperatura medida utilizando la sonda de temperatura registra una temperatura en el dispositivo de curado de al menos aproximadamente 62°C, al menos aproximadamente 68°C, al menos aproximadamente 70°C, al menos aproximadamente 72°C o al menos aproximadamente 75°C. Preferiblemente, el perfil de temperatura durante la etapa de curado presenta una forma de tipo meseta, en donde la temperatura de curado es de al menos aproximadamente 68°C, por ejemplo aproximadamente 70°C, y el tiempo de curado medido de acuerdo con el método 4 está preferiblemente dentro del intervalo de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 2 horas, o aproximadamente 60 minutos o aproximadamente 90 minutos.

Si el curado tiene lugar en un dispositivo de curado por convección, el tiempo de curado se puede medir mediante cualquiera de los métodos arriba descritos.

La temperatura de curado se puede definir como un intervalo de temperatura previsto, por ejemplo como un intervalo de temperatura previsto del aire de entrada o un intervalo de temperatura previsto del aire de salida, en donde el punto de partida de la etapa de curado se define como el momento en el que se alcanza el límite inferior del intervalo de temperatura previsto, y el punto final de la etapa de curado se define como el momento en el que el calentamiento se interrumpe o al menos se reduce, y la temperatura cae posteriormente por debajo del límite inferior del intervalo de temperatura previsto en más de aproximadamente 10°C y/o por debajo del límite inferior del intervalo de la temperatura de reblandecimiento del óxido de polietileno, por ejemplo por debajo de aproximadamente 62°C.

El tiempo de curado, es decir, el período de tiempo durante el cual la formulación es sometida a la temperatura de curado, que se puede medir, por ejemplo, de acuerdo con los métodos arriba descritos, es de al menos aproximadamente 1 minuto o al menos aproximadamente 5 minutos. El tiempo de curado puede variar de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 24 horas, de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 20 horas, de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 15 horas, de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 10 horas o de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 5 horas, dependiendo de la formulación específica y de la temperatura de curado. El tiempo de curado puede variar de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 30 minutos. Cuando la temperatura de curado es de al menos aproximadamente 60°C, al menos aproximadamente 62°C, al menos aproximadamente 68°C, al menos aproximadamente 70°C, al menos aproximadamente 72°C o al menos aproximadamente 75°C, o varía de aproximadamente 62°C a aproximadamente 85°C o de aproximadamente 65°C a aproximadamente 85°C, entonces el tiempo de curado es preferiblemente de al menos aproximadamente 15 minutos, al menos aproximadamente 30 minutos, al menos aproximadamente 60 minutos, al menos aproximadamente 75 minutos, al menos aproximadamente 90 minutos o al menos aproximadamente 120 minutos. Cuando la temperatura de curado es, por ejemplo, de al menos aproximadamente 62°C, al menos aproximadamente 68°C, al menos aproximadamente 70°C, al menos aproximadamente 72°C o al menos aproximadamente 75°C, o está dentro del intervalo de aproximadamente 62°C a aproximadamente 80°C, de aproximadamente 65°C a aproximadamente 80°C, de aproximadamente 68°C a aproximadamente 80°C, de aproximadamente 70°C a aproximadamente 80°C o de aproximadamente 72°C a aproximadamente 80°C, entonces el tiempo de curado es de al menos aproximadamente 1 minuto, al menos aproximadamente 5 minutos, al menos aproximadamente 10 minutos, al menos aproximadamente 15 minutos o al menos aproximadamente 30 minutos. El tiempo de curado se puede elegir de modo que sea lo más corto posible mientras se sigue logrando el resultado deseado (por ejemplo, un aumento de la resistencia a la manipulación indebida). Por ejemplo, el tiempo de curado preferiblemente no sobrepasa aproximadamente 5 horas, no sobrepasa aproximadamente 3 horas o no sobrepasa aproximadamente 2 horas. Preferiblemente, el tiempo de curado está dentro del intervalo de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 5 horas, de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 3 horas, de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 2 horas o de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 1 hora.

La composición puede ser sometida a la temperatura de curado solo hasta que el óxido de polietileno presente en la formulación alcanza su temperatura de reblandecimiento y/o se funde al menos parcialmente. El tiempo de curado puede ser menor de aproximadamente 5 minutos, por ejemplo el tiempo de curado puede variar de más de 0 minutos a aproximadamente 3 horas, de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 2 horas o de aproximadamente 2 minutos a aproximadamente 1 hora. Un curado instantáneo es posible eligiendo un dispositivo de curado que posibilite un calentamiento instantáneo del óxido de polietileno en la formulación al menos hasta su temperatura de reblandecimiento, de modo que el óxido de polietileno se funde al menos parcialmente. Estos dispositivos de curado son, por ejemplo, hornos de microondas, dispositivos de ultrasonidos, aparatos de irradiación luminosa tales como aparatos de irradiación UV, campos de frecuencia ultra alta (UHF) u otros aparatos conocidos por los expertos en la técnica.

El tamaño de la formulación puede determinar el tiempo de curado y la temperatura de curado requeridos para alcanzar la resistencia deseada a la manipulación indebida.

La etapa de curado puede conducir a una disminución en la densidad de la formulación, de tal modo que la densidad de la formulación curada es menor que la densidad de la formulación antes de la etapa de curado. Preferiblemente, la densidad de la formulación curada en comparación con la densidad de la formulación no curada disminuye al menos aproximadamente un 0,5%. Más preferiblemente, la densidad de la formulación curada en comparación con la densidad de la formulación no curada disminuye al menos aproximadamente un 0,7%, al menos aproximadamente un 0,8%, al menos aproximadamente un 1,0%, al menos aproximadamente un 2,0% o al menos aproximadamente un 2,5%.

En determinadas realizaciones, la forma de dosificación se cura a una temperatura correspondiente al menos al punto de reblandecimiento del óxido de polietileno durante al menos 1 minuto, al menos 5 minutos o al menos 15 minutos.

En otras realizaciones, la forma de dosificación se cura a una temperatura correspondiente al menos al punto de reblandecimiento del óxido de polietileno de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 48 horas, de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 24 horas, de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 1 hora o aproximadamente 30 minutos.

- 5 La forma de dosificación se puede curar, por ejemplo, a una temperatura de al menos aproximadamente 60°C, al menos aproximadamente 65°C, al menos aproximadamente 70°C, al menos aproximadamente 75°C o a una temperatura de aproximadamente 72°C.

- 10 En realizaciones alternativas, la forma de dosificación se puede curar, por ejemplo a una temperatura de aproximadamente 60°C a aproximadamente 90°C, de aproximadamente 62°C a aproximadamente 72°C, de aproximadamente 65°C a aproximadamente 85°C, de aproximadamente 70°C a aproximadamente 80°C, de aproximadamente 75°C a aproximadamente 80°C, de aproximadamente 70°C a aproximadamente 75°C.

Procedimientos de aplanamiento

- 15 En determinadas realizaciones, las formas de dosificación de la presente invención se pueden aplanar sin comprometer sustancialmente la liberación del agente activo o la integridad de la forma de dosificación. La planicidad se describe en términos del espesor de la dimensión más pequeña de la forma aplanada en comparación con el espesor de la dimensión más pequeña de la forma no aplanada. Esta comparación se expresa en % de espesor, bien (i) sobre la base del espesor de la dimensión más pequeña de la forma no aplanada cuando la forma inicial no es esférica, bien (ii) sobre la base del espesor del diámetro cuando la forma inicial es esférica. El espesor se puede medir utilizando un medidor de espesor (por ejemplo, un medidor de espesor digital o calibre digital). La fuerza de aplanamiento se puede aplicar mediante cualquier método posible. Para ensayar las formas de dosificación de la presente invención se puede utilizar una prensa de banco de estilo tallador (a no ser que se especifique lo contrario) para alcanzar la planicidad o el espesor reducido previstos. De acuerdo con determinadas realizaciones de la invención, el aplanamiento no conduce a una rotura de la forma de dosificación en piezas separadas; no obstante se pueden producir grietas o rajaduras en los bordes.

En determinadas realizaciones de la invención se puede utilizar un martillo para aplanar una forma de dosificación. En dicho proceso se pueden aplicar manualmente golpes de martillo desde una dirección sustancialmente perpendicular a la dimensión más gruesa de la forma de dosificación. La planicidad se describe entonces del mismo modo que más arriba.

- 30 En otras realizaciones, el aplanamiento se puede medir en relación con ensayos de resistencia a la rotura o de dureza, tal como se describe en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, 1990, Capítulo 89 "Oral Solid Dosage Forms", páginas 1633-1665, utilizando el Aparato Schleuniger. En dicha realización, la forma de dosificación se prensa entre un par de placas planas dispuestas en paralelo de tal modo que la fuerza se aplica sustancialmente en dirección perpendicular a la dimensión más gruesa de la forma de dosificación, aplanando de este modo la forma de dosificación. El aplanamiento de la forma de dosificación se puede describir en términos de % de aplanamiento, sobre la base del espesor de la dimensión que está siendo aplanada, antes de llevar a cabo el ensayo de resistencia a la rotura. La resistencia a la rotura (o dureza) se define como la fuerza a la que se rompe la forma de dosificación ensayada. Las formas de dosificación que no se rompen, sino que se deforman debido a una fuerza aplicada, son consideradas como resistentes a la rotura con esa fuerza en particular.

- 45 Otro ensayo para cuantificar la resistencia de forma de dosificación consiste en el ensayo de indentación utilizando un Analizador de Textura, tal como el TA-XT2 Texture Analyzer (Texture Technologies Corp., 18 Fairview Road, Scarsdale, N.Y. 10583). En este método, una forma de dosificación se coloca sobre la parte superior de un pie de acero inoxidable con una superficie ligeramente cóncava y es penetrada por la sonda descendente del Analizador de Textura, tal como una sonda de bola de acero inoxidable con un diámetro de 3,2 mm (1/8 de pulgada) TA-8A. Antes de iniciar la medición, la forma de dosificación se alinea directamente bajo la sonda, de tal modo que la sonda descendente penetrará en el comprimido centralmente, es decir, en el centro de la forma de dosificación, y de tal modo que la fuerza de la sonda descendente es aplicada en dirección sustancialmente perpendicular al diámetro y sustancialmente en línea con el espesor de la forma de dosificación. En primer lugar, la sonda del Analizador de Textura comienza a moverse hacia la muestra de la forma de dosificación a la velocidad previa al ensayo. Cuando la sonda entra en contacto con la superficie de la forma de dosificación y se alcanza la fuerza de activación ajustada, la sonda continúa su movimiento con la velocidad de ensayo y penetra en la forma de dosificación. Para cada profundidad de penetración o distancia de la sonda se mide la fuerza correspondiente. Cuando la sonda ha alcanzado la profundidad de penetración máxima deseada, cambia de dirección y retrocede con la velocidad posterior al ensayo, mientras se siguen realizando mediciones. La fuerza de rotura se define como la fuerza del primer máximo local que se alcanza en el diagrama correspondiente de fuerza/distancia y se calcula utilizando, por ejemplo, el software de Analizador de Textura "Texture Expert Exceed, Version 2.64 English".

Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar a entender la invención.

Ejemplos

Ejemplo de referencia 1

Formulaciones de compresión directa

Se prepararon núcleos que comprendían un agente gelificante de acuerdo con la Tabla 1:

5 Tabla 1

Ingrediente	Cantidad (% p/p)							
	A1	A2	A3	A4	B1	B2	B3	B4
Naltrexona HCl	7,5	15	25	35	7,5	15	25	35
OPE WSR 205 MW 600.000	92	84,5	74,5	64,5	-	-	-	-
OPE WSR 303 MW 7.000.000	-	-	-	-	92	84,5	74,5	64,5
Estearato de magnesio	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Total	100	100	100	100	100	100	100	100
Dosis por cápsula (mg)	15	30	50	70	15	30	50	70

- El procesamiento de los núcleos incluyó el tamizado del óxido de polietileno a través de un tamiz con aberturas de ~600 µm, y después la mezcla con naltrexona durante 5 minutos en un mezclador Turbula. Esta mezcla se lubricó después mezclándola con estearato de magnesio (previamente tamizado a través de un tamiz con aberturas de ~600 µm) durante 1 minuto, y la mezcla se comprimió directamente con una Pressima con machos y matrices multipunta produciendo comprimidos con un diámetro de aproximadamente 2 mm (dando como resultado un comprimido con un peso total de aproximadamente 5 mg por comprimido individual) o con un diámetro de aproximadamente 4 mm (dando como resultado un comprimido con un peso total de aproximadamente 25 mg por comprimido individual). En las formulaciones A4 y B4 se incluyó un 1% de dióxido de silicio coloidal para ayudar a que la mezcla fluyera para la compresión de comprimidos.

Los comprimidos se curaron a 70°C durante 15 minutos en un desecador de bandejas y se introdujeron en cápsulas de gelatina de tamaño 0 hasta un peso de llenado de 200 ± 5 mg para obtener una dosis unitaria de naltrexona HCl por cápsula tal como se describe en la Tabla 1 (aproximadamente 40 de los comprimidos de 2 mm o aproximadamente 8 de los comprimidos de 4 mm).

- Las formulaciones del Ejemplo 1 se sometieron a ensayos de disolución en 900 ml de jugo gástrico simulado sin enzimas, pH 1,2, utilizando un Aparato 1 USP con un canastillo de malla nº 10 a 100 rpm. Los resultados se muestran en las Figuras 1-5.

Ejemplo 2

Formulaciones de granulación en húmedo de naltrexona

- Se prepararon núcleos que comprendían naltrexona, un agente gelificante y un polímero acrílico neutro de acuerdo con la Tabla 2:

Tabla 1

Ingrediente	Cantidad (% p/p)		
	2A	2B	2C
Naltrexona HCl	12,7	12,7	12,7
OPE WSR 205 MW 600.000	-	-	84,8

Ingrediente	Cantidad (% p/p)		
	2A	2B	2C
OPE WSR 303 MW 7.000.000	84,8	84,8	-
Eudragit NE 40D	1,5	1,5	1,5
Estearato de magnesio	1,0	1,0	1,0
Total (g)			
Dosis por cápsula (mg)	25,34	25,34	25,34

- El procesamiento de los núcleos incluyó la granulación en húmedo de la naltrexona HCl con el Eudragit NE 40D sin adición de ningún material de relleno o diluyente. La granulación en húmedo se llevó a cabo mediante adición gradual del Eudragit NE 40D a la cuba de un granulador de cizalladura alta (GMX Micro).
- 5 Los gránulos se secaron en un desecador de bandejas a ~30°C durante 14-16 horas y se molieron en seco utilizando un Comil equipado con un tamiz que incluía aberturas redondas de aproximadamente 1,02 mm (0,040").
- El óxido de polietileno se añadió como un componente extragranular. La mezcla se lubricó después mezclándola con estearato de magnesio (previamente tamizado a través de un tamiz con aberturas de ~600 µm) durante 1 minuto y se comprimió en una prensa de comprimidos Pressima utilizando machos y matrices multipunta para obtener comprimidos de 3 mm de diámetro y con un peso total medio de 13 mg.
- 10 Los comprimidos se curaron a 70°C durante 15 minutos en un desecador de bandejas y se introdujeron en cápsulas de gelatina de tamaño 0 hasta un peso de llenado de 200 ± 5 mg para obtener una dosis de 25,34 mg de naltrexona HCl por cápsula (aproximadamente 16 de los comprimidos de 3 mm).
- 15 Las formulaciones del Ejemplo 2 se sometieron a ensayos de disolución en jugo gástrico simulado sin enzimas, pH 1,2, utilizando un Aparato 1 USP con un canastillo de malla nº 10 a 100 rpm. Los resultados se muestran en la Figura 6.

Ejemplo 3

Formulaciones de granulación en húmedo de oxicodona

- 20 Se prepararon núcleos que comprendían oxicodona, un agente gelificante y un polímero acrílico neutro de acuerdo con la Tabla 3:

Tabla 3

Porción	Ingrediente	Cantidad (% p/p)	
		3A	3B
Intragranular	Oxi HCl	16,7	17,4
	Celulosa microcristalina (CMC)	30,2	21,7
	Eudragit-NE sólidos	31,3	26,1
	Total intragranular	78,2	65,5
Extragranular	OPE WSR 205	20,8	33,7
	Estearato de magnesio	0,5	0,55
	Dióxido de silicio coloidal	0,5	0,55

Porción	Ingrediente	Cantidad (% p/p)	
		3A	3B
	Total	100	100

El procesamiento de los núcleos incluyó la granulación en húmedo de oxicodona HCl y celulosa microcristalina con dispersión acuosa de Eudragit NE 40D. La dispersión acuosa de Eudragit® NE 40D se incorporó en la granulación en dos etapas para aumentar la cantidad de NE sólido. En la formulación 3A, un 62,5% de la cantidad total de Eudragit NE se incorporó en la primera etapa de granulación y el 37,5% restante se incorporó en la segunda etapa de granulación. En la formulación 3B, un 50% de la cantidad total de Eudragit NE se incorporó en la primera etapa de granulación y el 50% restante se incorporó en la segunda etapa de granulación.

Cada etapa de la granulación en húmedo se llevó a cabo mediante adición gradual de la dispersión acuosa de Eudragit NE 40D a la cuba de un granulador de cizalladura alta (GMX Micro). Los gránulos se tamizaron y se secaron en un desecador de bandejas a 25°C durante 12-16 horas y la granulación se repitió con la parte restante del Eudragit NE 40D. Los gránulos posteriores se tamizaron de nuevo y se secaron en un desecador de bandejas a 25°C durante 12-16 horas.

El óxido de polietileno se añadió como un componente extragranular junto con un agente deslizante (dióxido de silicio coloidal) y un lubricante (estearato de magnesio). La mezcla se comprimió en una prensa de comprimidos Pressima utilizando machos y matrices multipunta para obtener comprimidos de 3 mm de diámetro con un peso medio de 13 mg de oxicodona HCl por comprimido. En la formulación 3A, un 62,5% de la cantidad total de Eudragit NE se incorporó en la primera etapa de granulación y el 37,5% restante se incorporó en la segunda etapa de granulación.

Una parte de los comprimidos se curaron a 70°C durante 15 minutos en una desecadora de bandejas. Los comprimidos curados y no curados se dividieron en porciones de 200 ± 5 mg dentro de cápsulas de gelatina de tamaño 0 con o sin lactosa (dentro del intervalo de aproximadamente 240 mg a aproximadamente 270 mg) para obtener una dosis de oxicodona HCl de 33,4 mg por cápsula en el caso de la formulación 3A y una dosis de oxicodona HCl de 34,8 mg por cápsula en el caso de la formulación 3B (aproximadamente 16 de los comprimidos de 3 mm).

En ninguna de las formulaciones se realizaron ajustes de potencia para tener en cuenta el contenido de humedad del 4-6% en las sustancias del fármaco.

Las formulaciones curadas y no curadas del Ejemplo 3 se sometieron a ensayos de disolución en jugo gástrico simulado sin enzimas, pH 1,2, utilizando un Aparato 1 USP con un canastillo de malla nº 10 a 100 rpm, o se añadieron directamente al recipiente. Los resultados se muestran en las Figuras 7-9.

Ejemplo de referencia 4A

Se prepararon núcleos para minicomprimidos de liberación prolongada que comprendían oxicodona, un agente gelificante y un polímero acrílico neutro de acuerdo con la Tabla 4A:

Tabla 4A

Porción	Ingrediente	Cantidad (% p/p)
Extragranular	Oxicodona HCl	8,67
	Eudragit NE	30,7
	Celulosa microcristalina (CMC)	19,63
	Metil celulosa	40,0
	Estearato de magnesio	0,5
	Dióxido de silicio coloidal	0,5

Porción	Ingrediente	Cantidad (% p/p)
	Total	100

El procesamiento de los núcleos incluyó la granulación en húmedo de oxicodona HCl y celulosa microcristalina con dispersión acuosa de Eudragit NE 40D. La dispersión acuosa de Eudragit® NE 40D se incorporó en la granulación en tres etapas para aumentar la cantidad de NE sólido. En la formulación 4A, un 58,7% de la cantidad total de Eudragit NE se incorporó en la primera etapa de granulación, un 21,2% de la cantidad total de Eudragit NE se incorporó en la segunda etapa de granulación, y el 20,1% restante se incorporó en la tercera etapa de granulación.

Cada etapa de la granulación en húmedo se llevó a cabo mediante adición gradual de la dispersión acuosa de Eudragit NE 40D a la cuba de un granulador de cizalladura alta (GMX Micro). Los gránulos se tamizaron y se secaron en un procesador de lecho fluidizado de acuerdo con la siguiente Tabla 4.1 mostrada más abajo:

Tabla 4.1

Etapas n°	Temperatura (°C)	Tiempo (h)
1	25	2,25
2	40	1
3	40	1

La mezcla se preparó añadiendo metil celulosa, estearato de magnesio y dióxido de silicio coloidal a los gránulos y se comprimió en una prensa de comprimidos Pressima utilizando machos y matrices multipunta para obtener comprimidos de 4 mm de diámetro con un peso medio de 2,6 mg y oxicodona HCl por comprimido de 30 mg.

La formulación del Ejemplo 4A se sometió a ensayos de disolución en jugo gástrico simulado sin enzimas, y en jugo gástrico simulado con un 40% de etanol (es decir, 540 ml de JGS, pH 1,2, mezclados con 360 ml de etanol puro (grado 200), pH 1,2, utilizando un Aparato 2 USP (paletas) a 50 rpm. Los resultados se muestran en la Figura 10.

Ejemplo de referencia 4B

Se prepararon núcleos para minicomprimidos de liberación prolongada que comprendían oxicodona, un agente gelificante y un polímero acrílico neutro de acuerdo con la Tabla 4B:

Tabla 4B

Porción	Ingrediente	Cantidad (% p/p)
Intragranular	Oxi HCl	8,67
	Celulosa microcristalina (CMC)	19,63
	Eudragit-NE sólidos	30,7
	Intragranular total	59,0
Extragranular	Metil celulosa	40,0
	Estearato de magnesio	0,5
	Dióxido de silicio coloidal	0,5

Porción	Ingrediente	Cantidad (% p/p)
	Total	100

El procesamiento de los núcleos incluyó la granulación en húmedo de oxicodona HCl y celulosa microcristalina con dispersión acuosa de Eudragit NE 40D a través de granulación en cuatro etapas para aumentar la cantidad de NE sólido. En la formulación 4B, un 48,1% de la cantidad total de Eudragit NE se incorporó en la primera etapa de granulación, un 20,2% de la cantidad total de Eudragit NE se incorporó en la segunda etapa de granulación, un 17,4% se incorporó en la tercera etapa de granulación, y el 14,4% restante se incorporó en la cuarta etapa de granulación.

Cada etapa de la granulación en húmedo se llevó a cabo mediante adición gradual de la dispersión acuosa de Eudragit NE 40D/metil celulosa a la cuba de un granulador de cizalladura alta (GMX Micro). Los gránulos se tamizaron y se secaron en un procesador de lecho fluidizado de acuerdo con la siguiente Tabla 4.2 mostrada más abajo.

Tabla 4.2

Etapas nº	Intervalo de temperatura (°C)	Tiempo (h)
1	19 - 24	4,5
2	30 - 35	0,75
3	30 - 35	0,75
4	30 - 35	0,75

La mezcla se preparó añadiendo metil celulosa, estearato de magnesio y dióxido de silicio coloidal a los gránulos y se comprimió en una prensa de comprimidos Pressima utilizando machos y matrices multipunta para obtener comprimidos de 4 mm de diámetro con un peso medio de 2,6 mg y oxicodona HCl por comprimido de 30 mg.

La formulación del Ejemplo 4B se sometió a ensayos de disolución en jugo gástrico simulado sin enzimas, y en jugo gástrico simulado (JGS) con un 40% de etanol (es decir, 540 ml de JGS, pH 1,2, mezclados con 360 ml de etanol puro) (grado 200), pH 1,2, utilizando un Aparato 2 USP (paletas) a 50 rpm. Los resultados se muestran en la Figura 10.

Ejemplo de referencia 4C

Se prepararon núcleos para minicomprimidos de liberación prolongada que comprendían oxicodona, un agente gelificante y un polímero acrílico neutro de acuerdo con la Tabla 4C:

Tabla 4C

Porción	Ingrediente	Cantidad (% p/p)
Extragranular	Oxicodona HCl	31,89
	Eudragit NE	27,11
	Metil celulosa	40,0
	Estearato de magnesio	0,5
	Dióxido de silicio coloidal	0,5
	Total	100

- 5 El procesamiento de los núcleos incluyó la granulación en húmedo de oxicodona HCl con dispersión acuosa de Eudragit NE 40D en un granulador de cizalladura alta (GMX Micro). Un 45,5% de la cantidad total de Eudragit NE se incorporó en la primera etapa de granulación, un 23,4% de la cantidad total de Eudragit NE se incorporó en la segunda etapa de granulación, un 18,5% se incorporó en la tercera etapa de granulación, y el 12,6% restante se incorporó en la cuarta etapa de granulación. Los gránulos se tamizaron y se secaron en un procesador de lecho fluidizado de acuerdo con la siguiente Tabla 4.3 mostrada más abajo.

Tabla 4.3

Etapa nº	Intervalo de temperatura (°C)	Tiempo (h)
1	25	1,5
2	35 - 40	2,25
3	30 - 42	1,5
4	33 - 37	1,5

- 10 El contenido final de Eudragit NE en los gránulos era del 46%.

La mezcla se preparó añadiendo metil celulosa, estearato de magnesio y dióxido de silicio coloidal a los gránulos y se comprimió en una prensa de comprimidos Pressima utilizando machos y matrices multipunta para obtener comprimidos de 4 mm de diámetro con un peso medio de 9,57 mg y oxicodona HCl por comprimido de 30 mg.

- 15 La formulación del Ejemplo 4C se sometió a ensayos de disolución en jugo gástrico simulado sin enzimas, y en jugo gástrico simulado (JGS) con un 40% de etanol (es decir, 540 ml de JGS, pH 1,2, mezclados con 360 ml de etanol puro) (grado 200), pH 1,2, utilizando un Aparato 2 USP (paletas) a 50 rpm. Los resultados se muestran en la Figura 11.

Ejemplo de referencia 4D

- 20 Se prepararon núcleos para minicomprimidos de liberación bifásica que comprendían oxicodona, un agente gelificante y un polímero acrílico neutro de acuerdo con la Tabla 4D:

Tabla 4D

Porción	Ingrediente	Cantidad (% p/p)
Extragranular	Oxicodona HCl	8,62
	Eudragit NE	34,43
	Celulosa microcristalina	15,95
	Metil celulosa	40,0
	Estearato de magnesio	0,5
	Dióxido de silicio coloidal	0,5
	Total	100

- 25 Los gránulos formados en la etapa de granulación del Ejemplo 4C se mezclaron con celulosa microcristalina en una relación 1:1 p/p en un granulador de cizalladura alta (GMX Micro) y se granularon con dispersión de Eudragit NE 40D adicional hasta un contenido final de Eudragit NE de un 58% en los gránulos. Un 21,3% de la cantidad total de Eudragit NE fue transferida desde gránulos del Ejemplo 4C. El NE adicional se añadió

como un 40% de la cantidad total de Eudragit NE que se incorporó en la primera etapa de granulación, un 20% de la cantidad total de Eudragit NE se incorporó en la segunda etapa de granulación, y el 18,7% restante se incorporó en la tercera etapa de granulación.

5 La mezcla se preparó añadiendo metil celulosa, estearato de magnesio y dióxido de silicio coloidal a los gránulos y se comprimió en una prensa de comprimidos Pressima utilizando machos y matrices multipunta para obtener comprimidos de 4 mm de diámetro con un peso medio de 2,59 mg y oxicodona HCl por comprimido de 30 mg.

10 La formulación del Ejemplo 4D se sometió a ensayos de disolución en jugo gástrico simulado sin enzimas, pH 1,2, utilizando un Aparato 1 USP con un canastillo de malla nº 10 a 100 rpm, o se añadió directamente al recipiente. Los resultados se muestran en la Figura 12.

Ejemplo de referencia 5

Se prepararon núcleos para minicomprimidos de liberación inmediata que comprendían oxicodona, un agente gelificante y un polímero acrílico neutro de acuerdo con la Tabla 5:

Tabla 5

Porción	Ingrediente	Cantidad (% p/p)			
		5A	5B	5C	5D
Extragranular	Oxicodona HCl	16,07	12,81	16,07	12,81
	Eudragit NE	36,37	29,0	36,37	29,0
	Celulosa microcristalina (CMC)	21,56	17,19	21,56	17,19
	Metil celulosa A4M	25,0	40,0	-	-
	Metil celulosa A40M	-	-	25,0	40,0
	Estearato de magnesio	0,5	0,5	0,5	0,5
	Dióxido de silicio coloidal	0,5	0,5	0,5	0,5
	Total	100	100	100	100

15

El procesamiento de los núcleos incluyó la disolución de oxicodona HCl en dispersión acuosa de Eudragit NE 40D. La mezcla de oxicodona HCl - NE se pulverizó sobre CMC en un granulador de cizalladura alta (GMX Micro). Un 54,9% de la cantidad total de Eudragit NE se incorporó en la primera etapa de granulación, un 21,4% de la cantidad total de Eudragit NE se incorporó en la segunda etapa de granulación, un 13,2% se incorporó en la tercera etapa de granulación, y el 10,4% restante se incorporó en la cuarta etapa de granulación. El contenido final de Eudragit NE era del 49%.

20

La mezcla se comprimió en una prensa de comprimidos Pressima utilizando machos y matrices multipunta para obtener comprimidos de 4 mm de diámetro con un peso medio de 30 mg. Los minicomprimidos contenían 4,82 mg de oxicodona HCl/comprimido para un comprimido con un 25% de metil celulosa (formulaciones 5A y 5C), y 3,84 mg de oxicodona HCl/comprimido por cada comprimido con un 40% de metil celulosa (formulaciones 5B y 5D).

25

Las formulaciones de los Ejemplos 5A, B, C y D se sometieron a ensayos de disolución en jugo gástrico simulado sin enzimas, y en jugo gástrico simulado (JGS) con un 40% de etanol (es decir, 540 ml de JGS, pH 1,2, mezclados con 360 ml de etanol puro) (grado 200), pH 1,2, utilizando un Aparato 2 USP (paletas) a 50 rpm. Los resultados se muestran en la Figura 13.

30

Ejemplo de referencia 6

Se prepararon núcleos para minicomprimidos de liberación inmediata que comprendían oxicodona, un agente gelificante y un polímero acrílico neutro de acuerdo con la Tabla 6:

Tabla 6

Porción	Ingrediente	Cantidad (% p/p)
Intragranular	Oxicodona HCl	8,66
	Eudragit NE	30,69
	Celulosa microcristalina (CMC)	19,64
	Metil celulosa A40M	40,01
	Estearato de magnesio	0,5
	Dióxido de silicio coloidal	0,5
	Total	100

5

El procesamiento de los núcleos incluyó la granulación en húmedo de oxicodona HCl con celulosa microcristalina, metil celulosa y dispersión acuosa de Eudragit NE 40D en un granulador de cizalladura alta (GMX Micro). Los gránulos se tamizaron y secaron en un procesador de lecho fluidizado con un intervalo de temperatura de entrada de 25 a 40°C durante 48 minutos. El contenido final de Eudragit NE era del 30,7%.

- 10 La mezcla se comprimió en una prensa de comprimidos Pressima utilizando machos y matrices multipunta para obtener comprimidos de 4 mm de diámetro con un peso medio de 2,6 mg y oxicodona HCl por comprimido de 30 mg.

La formulación del Ejemplo 6 se sometió a ensayos de disolución en jugo gástrico simulado sin enzimas, pH 1,2, utilizando un Aparato 2 USP (paletas) a 50 rpm. Los resultados se muestran en la Figura 15.

- 15 Ejemplo de referencia 7

Se prepararon núcleos para minicomprimidos de liberación inmediata que comprendían oxicodona, un agente gelificante y un polímero acrílico neutro de acuerdo con la Tabla 7:

Tabla 7

Porción	Ingrediente	Cantidad (% p/p)
Intragranular	Oxicodona HCl	7,53
	Eudragit NE	39,60
	Celulosa microcristalina (CMC)	17,08
	Metil celulosa A40M	34,79
	Estearato de magnesio	0,5
	Dióxido de silicio coloidal	0,5

Porción	Ingrediente	Cantidad (% p/p)
	Total	100

Los gránulos formados en la etapa de granulación del Ejemplo 6 se granularon con dispersión de Eudragit NE 40D adicional hasta un contenido final de Eudragit NE de un 40%.

- 5 La mezcla se comprimió en una prensa de comprimidos Pressima utilizando machos y matrices multipunta para obtener comprimidos de 4 mm de diámetro con un peso medio de 2,6 mg y oxicodona HCl por comprimido de 30 mg.

La formulación del Ejemplo 7 se sometió a ensayos de disolución en jugo gástrico simulado sin enzimas, pH 1,2, utilizando un Aparato 2 USP (paletas) a 50 rpm. Los resultados se muestran en la Figura 15.

Ejemplo 8

- 10 Las formulaciones de los Ejemplos 4 y 5 se sometieron a ensayos de manipulación indebida cualitativos para comprobar la posibilidad de administración con jeringuilla. Los minicomprimidos se trituraron y se dispersaron en 5 ml de agua depurada a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se aspiraron con jeringuillas provistas de agujas de calibres 18", 22", 25" y 27". Los resultados se muestran en la siguiente Tabla 8:

Tabla 8

Muestra	nº 18	nº 22	nº 25	nº 27	Comentarios
Proceso 1 OPE 301 - 25%	-	--	x	x	Gel traslúcido, muy viscoso
Proceso 2 OPE 301 - 25%	-	--	x	x	Gel traslúcido aglutinado, muy viscoso
Proceso 2 MC4M - 40%	+	-	--	x	Gel traslúcido aglutinado, muy viscoso
Proceso 3A MC40M - 40%	-	-	--	--	Muy viscoso
Proceso 3B OPE 301 - 25%	++	-	-	--	Ligeramente más viscoso
Proceso 3A MC40M - 25%	++	++	-	--	Gel viscoso
Proceso 2 MC4M - 25%	++	+	-	--	Gel viscoso
Proceso 2 MC40M - 25%	++	+	-	--	Gel ligeramente viscoso
Proceso 2 OPE 301 - 25%	++	++	-	-	Cambio ligero de la viscosidad
Proceso 3A MC40M - 40%	++	++	++	++	Algunos gránulos flotantes de viscosidad
Proceso 2 OPE 301 - 25%	++	++	++	++	Sin cambios en la viscosidad

15

Descripción

- ++ Muy fácil de aspirar
+ Fácil de aspirar

- Dificil de aspirar
- Muy difícil de aspirar
- x No pudo ser aspirado

Ejemplo 9

- 5 Las formulaciones de los Ejemplos 4A y 4B, y OxyContinTM para control se trituraron en un mortero y mano durante 60 segundos y 30 segundos, respectivamente, y después se sometieron a ensayos de disolución en jugo gástrico simulado sin enzimas, pH 1,2, utilizando un Aparato 1 USP con un canastillo de malla nº 40 a 100 rpm.

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación oral que comprende de 2 a 75 partículas, comprendiendo cada partícula un núcleo comprimido que incluye:
 - (i) un agente activo susceptible de abuso,
 - 5 (ii) un agente gelificante que comprende óxido de polietileno; y
 - (iii) un polímero acrílico neutro;

en donde las 2 a 75 partículas contienen una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz del agente activo; y

en donde la viscosidad resultante de mezclar una dosis unitaria intacta de la forma de dosificación con 0,5 a 10 ml de un líquido acuoso es de al menos 10 mPa s (10 cP).
2. La forma de dosificación oral de la reivindicación 1, que proporciona una liberación inmediata del agente activo.
3. La forma de dosificación oral de la reivindicación 1, que proporciona una liberación controlada del agente activo.
- 15 4. La forma de dosificación oral de la reivindicación 1, en donde la cantidad de agente activo liberado a las 0,5 horas, cuando se mide en un Aparato 1 USP (canastillo) a 100 rpm en 900 ml de jugo gástrico simulado (JGS) sin enzimas con un 40% de etanol a 37°C, está dentro del 20% de la cantidad de agente activo liberado a las 0,5 horas cuando se mide en un Aparato 1 USP (canastillo) a 100 rpm en 900 ml de jugo gástrico simulado sin enzimas (JGS) con un 0% de etanol a 37°C.
- 20 5. La forma de dosificación oral de la reivindicación 1, en donde la cantidad de agente gelificante es menor que la cantidad de fármaco.
6. La forma de dosificación oral de la reivindicación 1, en donde la cantidad de agente gelificante es mayor que la cantidad de fármaco.
- 25 7. La forma de dosificación oral de la reivindicación 1, en donde la relación en peso entre el agente gelificante y el fármaco es de 5:1 a 1:5.
8. La forma de dosificación de la reivindicación 1, en donde el agente gelificante comprende además un agente seleccionado entre el grupo consistente en azúcares, alcoholes derivados de azúcares, almidón, derivados de almidón, derivados de celulosa, atapulgitas, bentonitas, dextrinas, alginatos, carragenano, goma tragacanto, goma arábica, goma guar, goma xantana, pectina, gelatina, caolín, lecitina, silicato de magnesio y aluminio, carbómeros, carbopoles, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, poloxámeros, policarbófilo, alcohol polivinílico, dióxido de silicio, agentes tensioactivos, sistemas mixtos de agente tensioactivo/agente humectante, emulsionantes, y mezclas de los mismos.
- 30 9. La forma de dosificación oral de la reivindicación 8, en donde el agente gelificante comprende además un agente seleccionado entre el grupo consistente en azúcares, alcoholes derivados de azúcares, derivados de celulosa, gomas, polímeros, y mezclas de los mismos.
- 35 10. La forma de dosificación oral de la reivindicación 1, en donde el agente activo se selecciona entre el grupo consistente en un agonista de opioides, un tranquilizante, un depresor del SNC, un estimulante del SNC, un sedante hipnótico, y mezclas de los mismos.
11. La forma de dosificación oral de la reivindicación 10, en donde el fármaco es un agonista de opioides.
- 40 12. La forma de dosificación oral de la reivindicación 11, en donde el antagonista de opioides se selecciona entre el grupo consistente en codeína, morfina, oxicodona, oximorfona, hidrocodona, hidromorfona, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos.
13. La forma de dosificación oral de la reivindicación 2, en donde la forma de dosificación libera al menos un 85% del fármaco en 45 minutos cuando se mide mediante disolución *in vitro* en un Aparato 1 USP (canastillo) a 100 rpm en 900 ml de jugo gástrico simulado (JGS) sin enzimas a 37°C.
- 45 14. La forma de dosificación oral de la reivindicación 3, que proporciona una velocidad de liberación de disolución *in vitro* del agente activo, cuando se mide mediante el Método de Canastillo USP a 100 rpm en 700 ml de Jugo Gástrico Simulado (JGS) sin enzimas a 37°C, de al menos un 15% en peso del agente activo liberado en 1 hora, y cambiando después a 900 ml con Tampón de Fosfato, pH 7,5, a 37°C, de un 25% a un 65% en peso del agente activo liberado en 2 horas, de un 45% a un 85% en
- 50

peso del agente activo liberado en 4 horas, y de al menos un 60% en peso del agente activo liberado en 8 horas.

15. La forma de dosificación oral de la reivindicación 1, en donde las 2 a 75 partículas están contenidas en una cápsula farmacéuticamente aceptable.

Figura 1

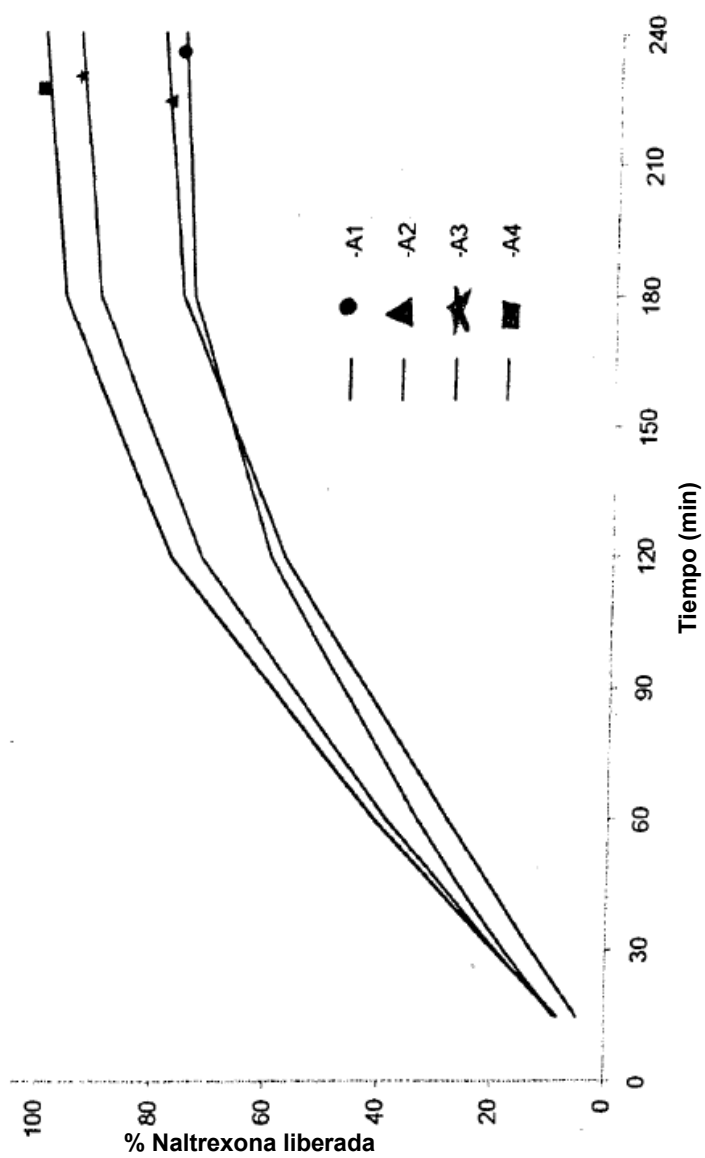


Figura 2

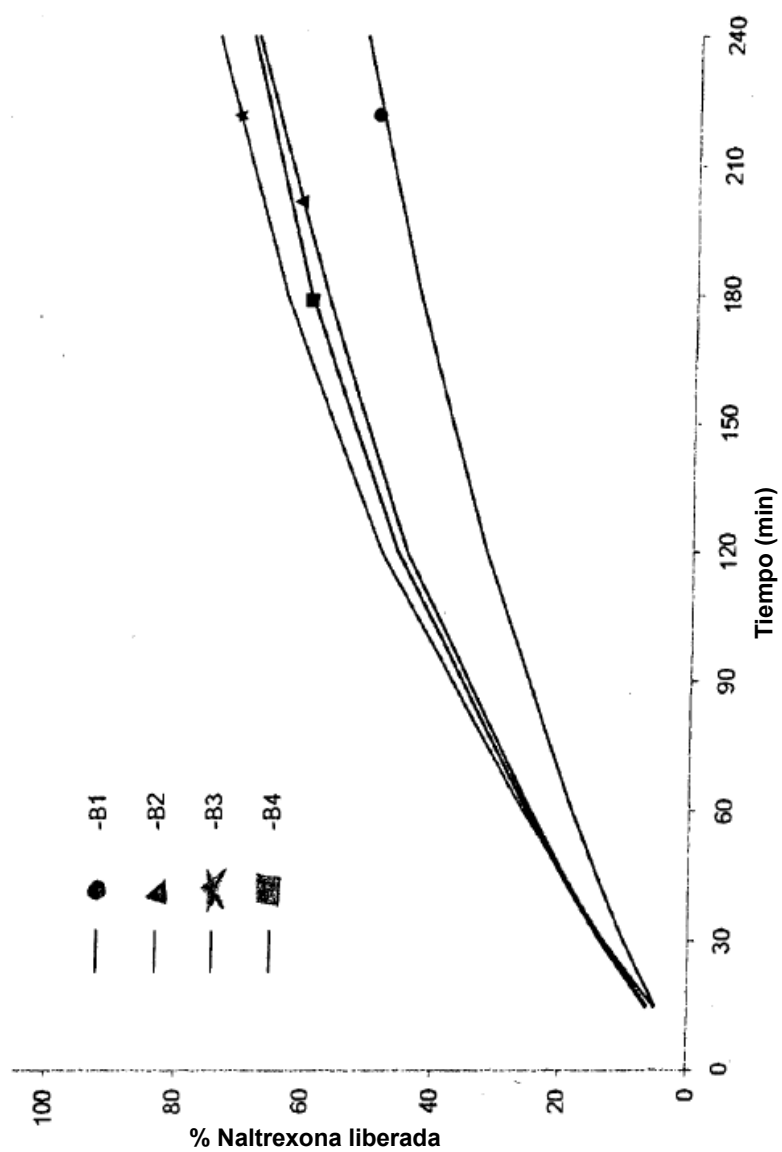


Figura 3

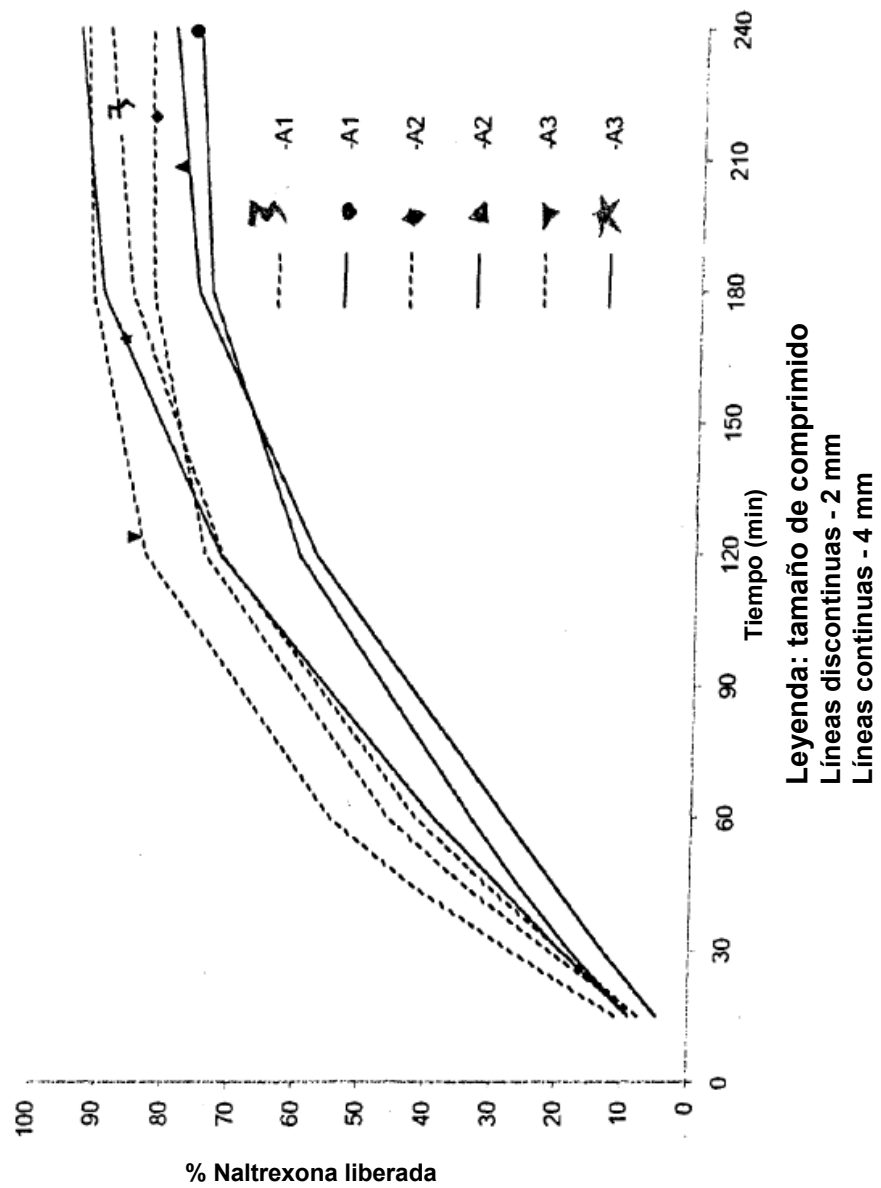
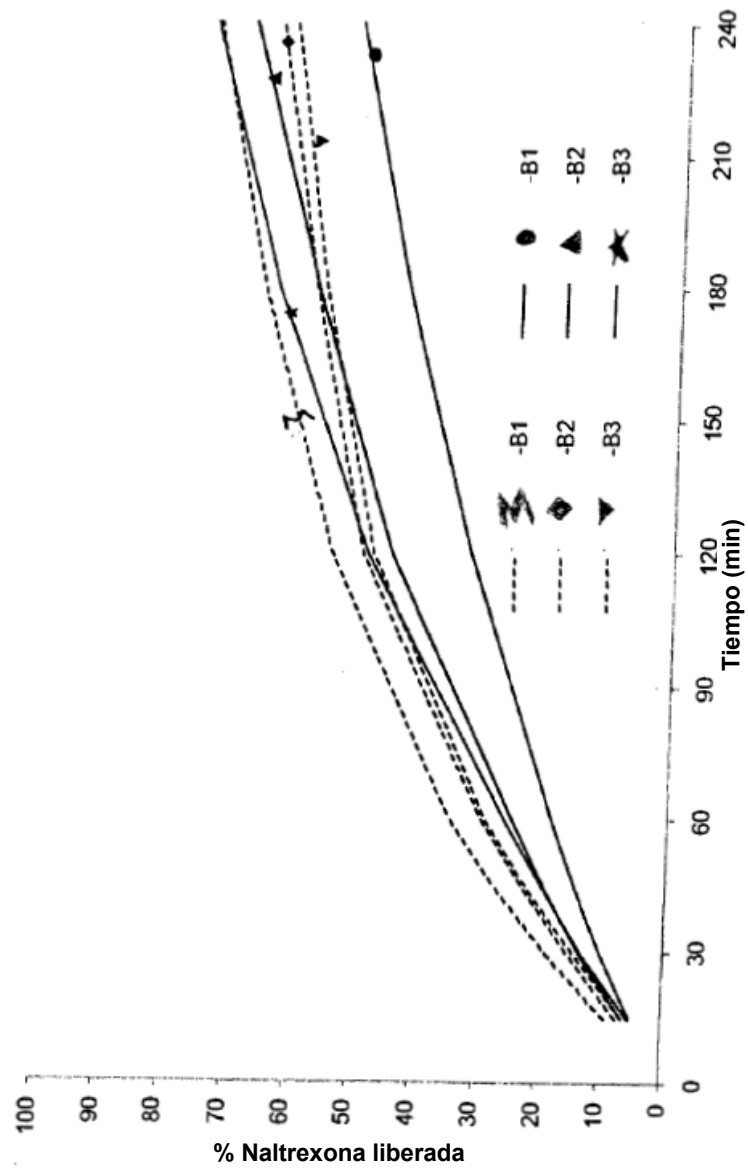
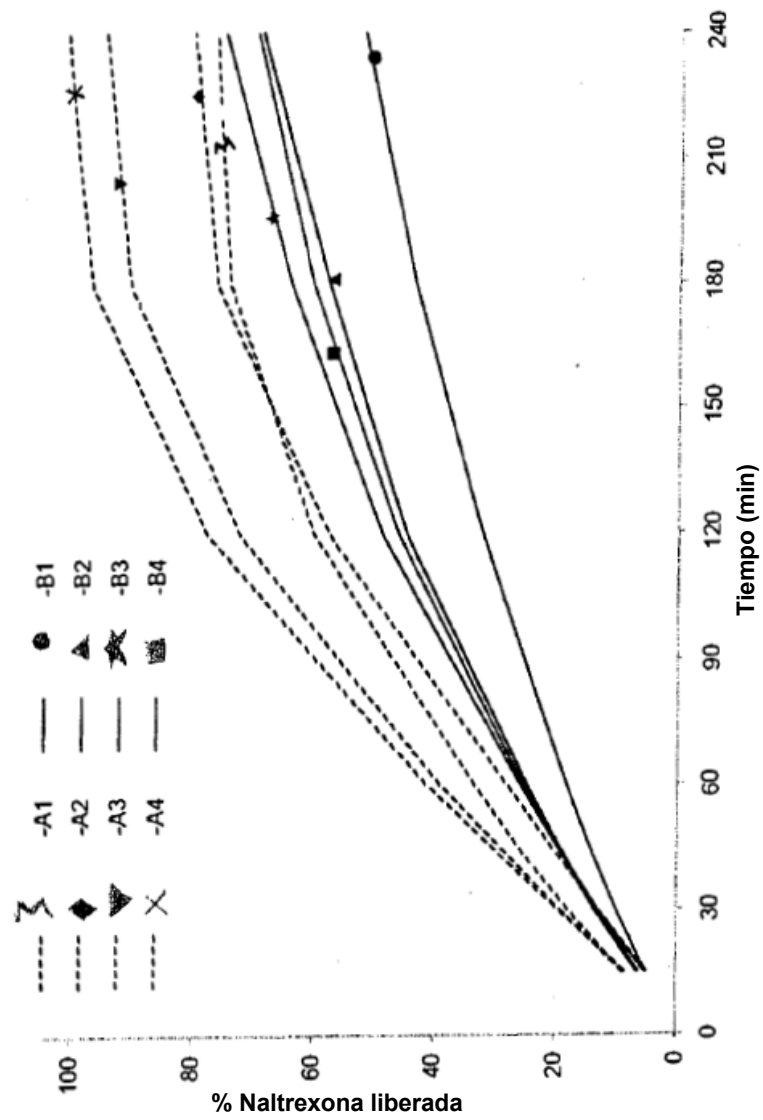


Figura 4



Leyenda: tamaño de comprimido
 Líneas discontinuas - 2 mm
 Líneas continuas - 4 mm

Figura 5



Leyenda: tamaño de comprimido
 Líneas discontinuas - OPE 205, MW 600.000
 Líneas continuas - OPE 303, MW 7.000.000

Figura 6

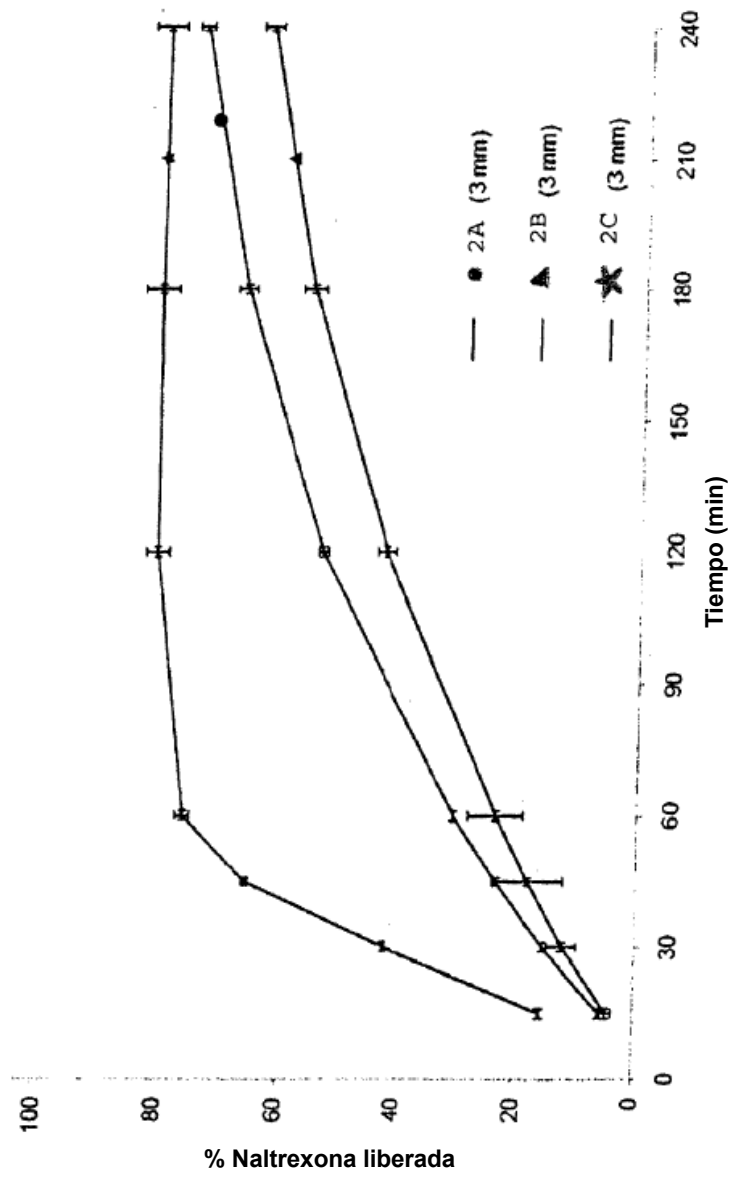
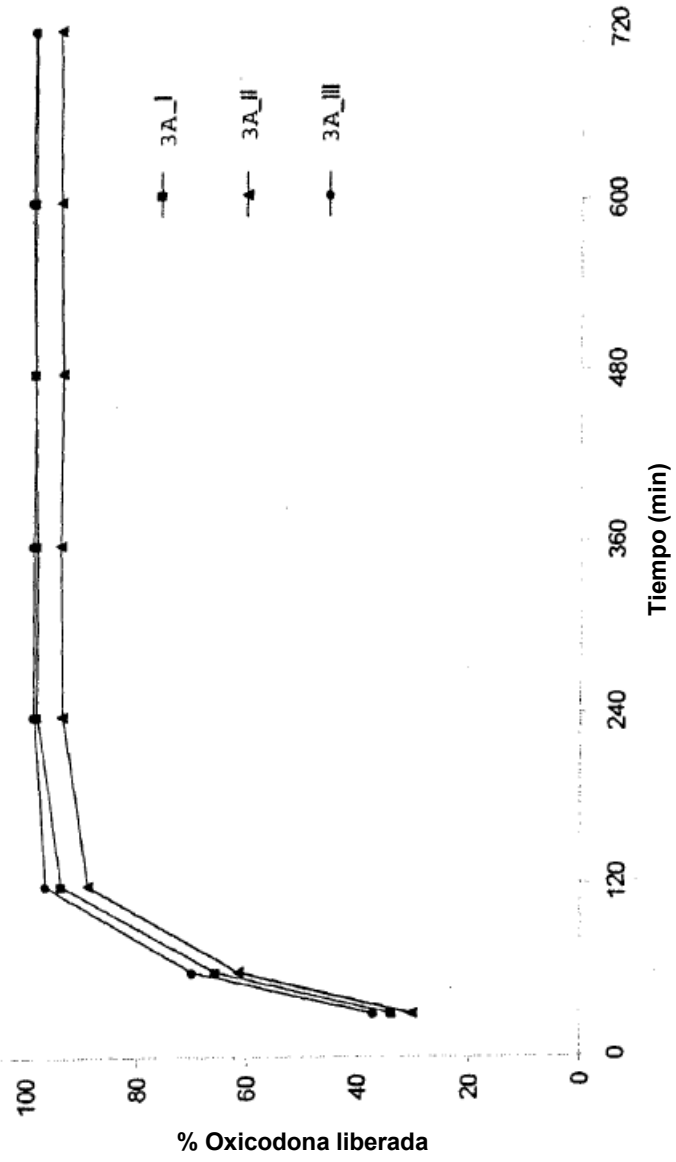
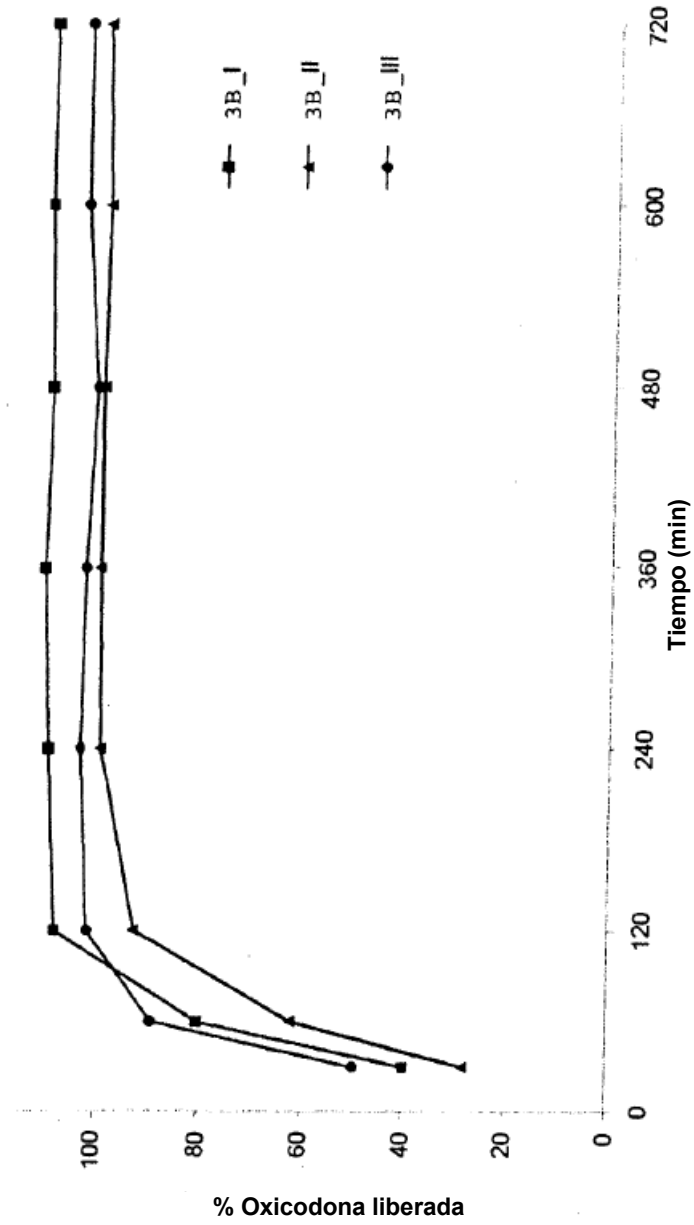


Figura 7



Leyenda: muestras para disolución
 3A_I - Comprimidos no curados rellenos con lactosa en cápsula
 3A_II - Comprimidos curados rellenos con lactosa en cápsula
 3A_III - Comprimidos añadidos directamente al recipiente

Figura 8



Leyenda: muestras para disolución
 3B_I - Compridos no curados rellenos con lactosa en cápsula
 3B_II - Compridos curados rellenos con lactosa en cápsula
 3B_III - Compridos añadidos directamente al recipiente

Figura 9

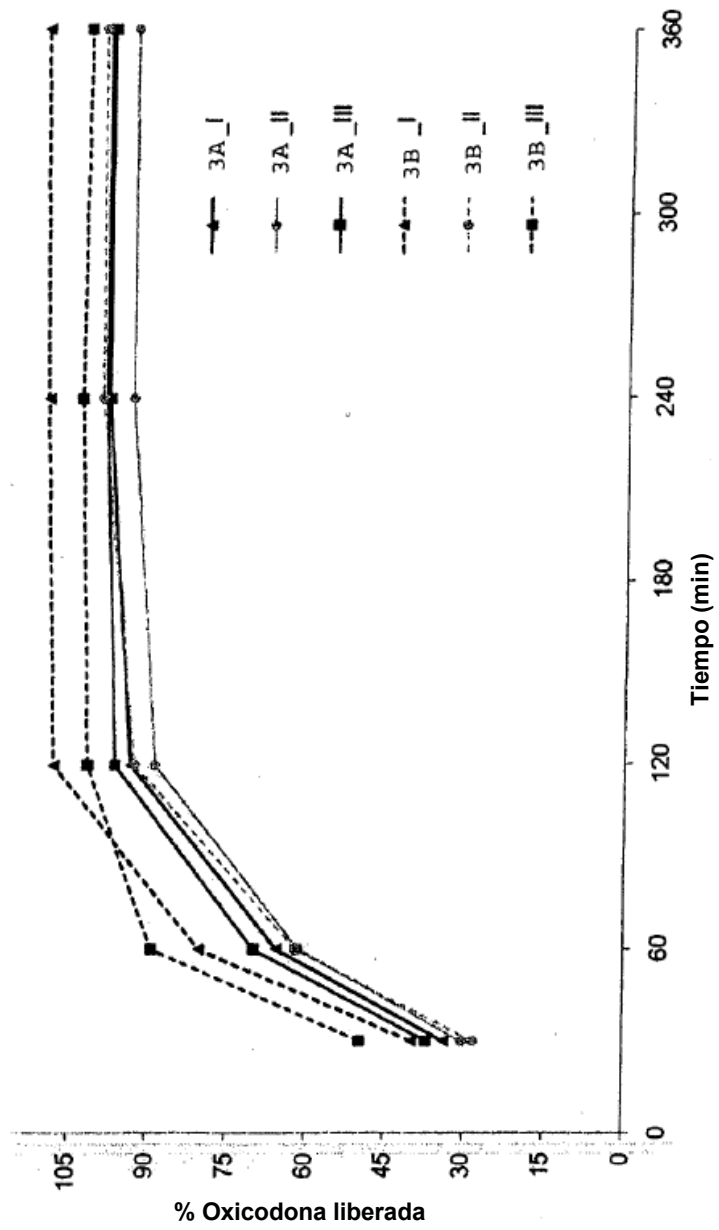


Figura 10

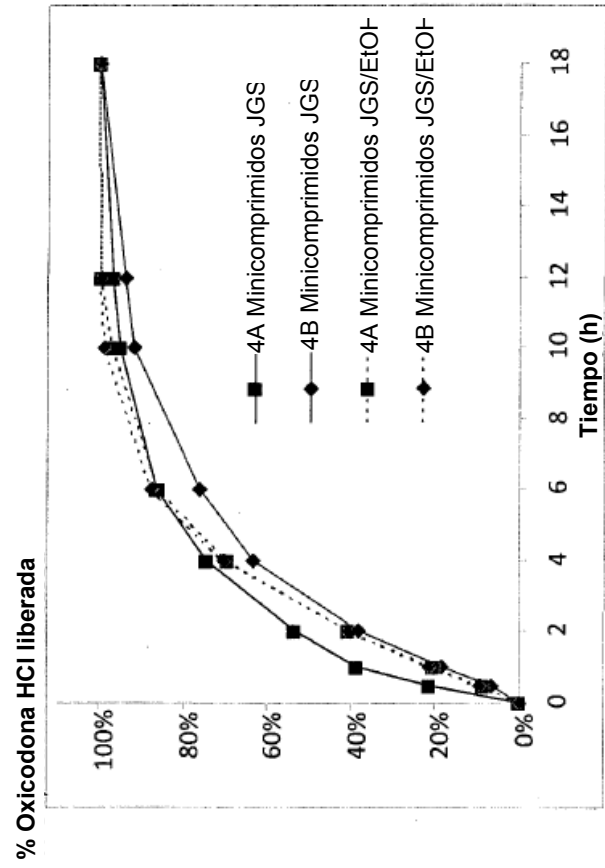


Figura 11

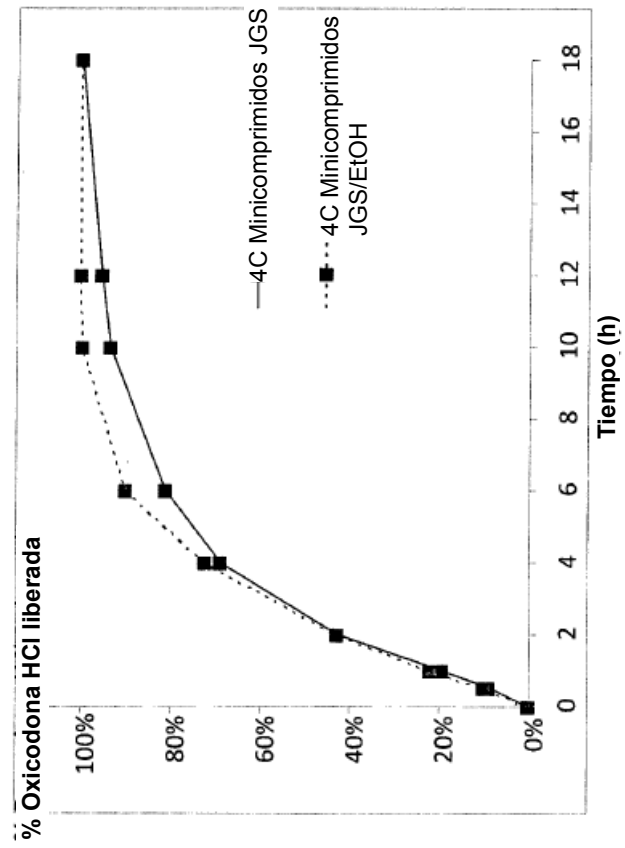


Figura 12

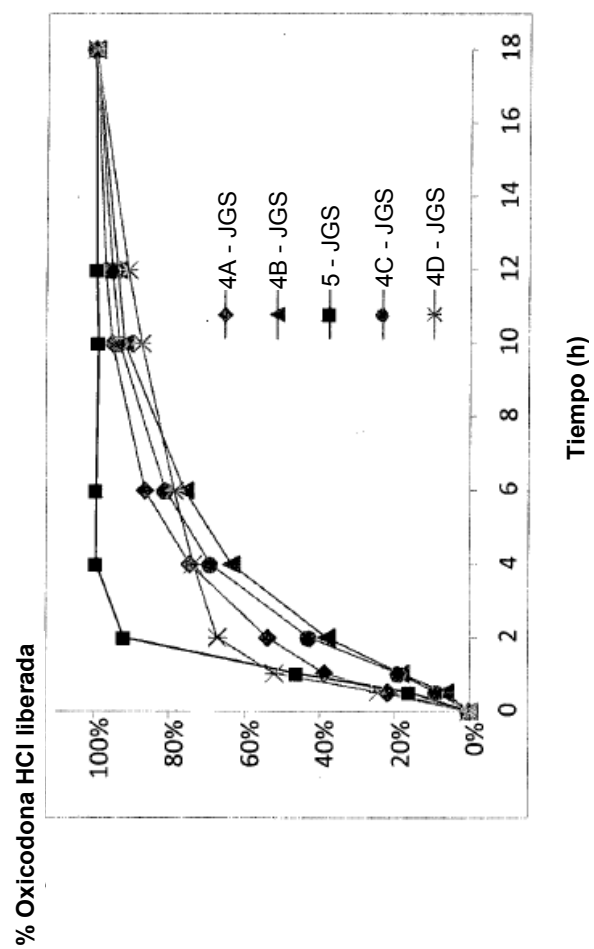


Figura 13

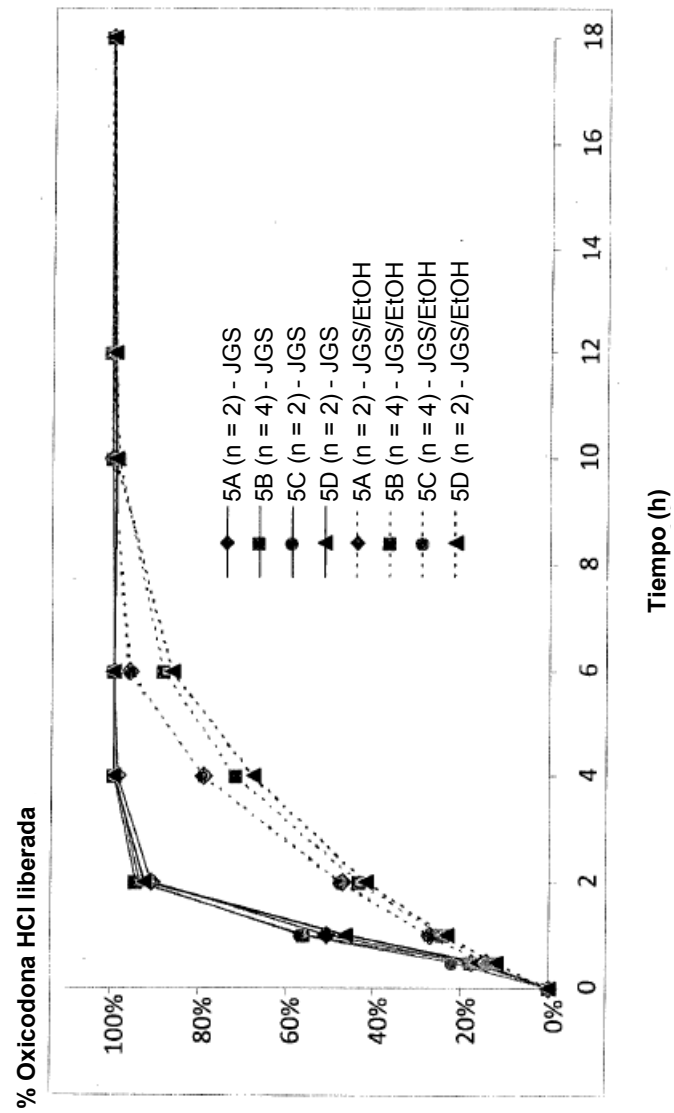


Figura 14

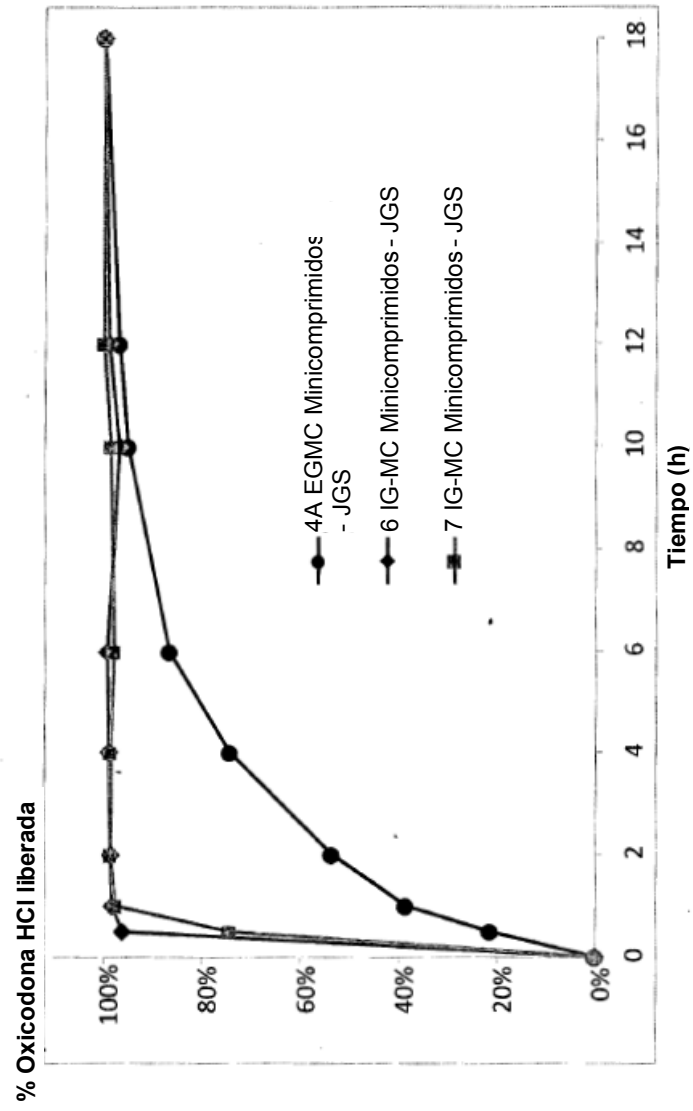


Figura 15

