

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 644 935**

51 Int. Cl.:

A61K 31/485 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.04.2013** **PCT/US2013/037046**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.10.2013** **WO13158810**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.04.2013** **E 13719340 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.08.2017** **EP 2838536**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas de liberación inmediata con propiedades disuasorias del abuso**

30 Prioridad:

18.04.2012 US 201261625718 P

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

01.12.2017

73 Titular/es:

MALLINCKRODT LLC (100.0%)
675 McDonnell Boulevard
Hazelwood, MO 63042, US

72 Inventor/es:

DIEZI, THOMAS, A.;
RAMAN, SIVA, N. y
PARK, JAE HAN

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 644 935 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas de liberación inmediata con propiedades disuasorias del abuso

5 Campo de la invención

La presente divulgación se relaciona, en general, con composiciones farmacéuticas que proporcionan una liberación inmediata de principios activos y que tienen propiedades disuasorias del abuso.

10 Antecedentes de la invención

El abuso de fármacos de prescripción (en particular de opioides) se ha convertido en un serio problema social. Dicho abuso pone una enorme carga económica sobre la sociedad debido a un aumento en los cuidados sanitarios, el lugar de trabajo y los costes de justicia criminal. Los adictos intentan habitualmente varias vías de administración. Por ejemplo, la forma de dosificación sólida oral puede ser machacada o pulverizada hasta formar un polvo y administrada intranasalmente (es decir, inhalada) o disuelta en un solvente adecuado (v.g., agua) y administrada parenteralmente (es decir, inyectada intravenosamente).

Se han hecho intentos por disminuir el abuso de formas de dosificación sólida de opioides. Un enfoque ha sido incluir en la forma de dosificación un antagonista de opioides que no es oralmente activo, pero que bloqueará substancialmente los efectos analgésicos del opioide si se intenta disolver el opioide y administrarlo parenteralmente. Otro enfoque ha sido incluir polímeros de alto peso molecular formadores de gel que confieren plasticidad a la forma de dosificación, haciendo que ésta sea difícil de machacar y pulverizar hasta obtener un polvo. Estos polímeros de alto peso molecular, sin embargo, retardan la liberación del principio activo de las formas de dosificación, lo que los hace inadecuados para formulaciones de liberación inmediata.

Por lo tanto, existe una necesidad de formas de dosificación sólida oral que proporcionen una liberación inmediata del principio activo y que a la vez sean resistentes al abuso.

Es un documento relevante de la técnica anterior WO 2011/079074 A1.

Resumen de la invención

La presente divulgación, por lo tanto, proporciona una composición farmacéutica que incluye al menos un principio activo farmacéutico (PAF) que tiene potencial para el abuso, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, al menos un polímero hidrosoluble de bajo peso molecular que tiene un peso molecular de no más de 300.000 daltons, al menos un poliglicol, al menos un polisacárido, al menos un mineral de arcilla y, eventualmente, un sistema efervescente, donde la composición farmacéutica es una forma de dosificación sólida oral.

Otro aspecto de la presente divulgación proporciona un procedimiento para preparar una forma de dosificación sólida oral. El procedimiento consiste en formar una mezcla que incluye al menos un principio activo farmacéutico (PAF) que tiene potencial para el abuso, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, al menos un polímero hidrosoluble de bajo peso molecular que tiene un peso molecular de no más de 300.000 daltons, al menos un poliglicol, al menos un polisacárido, al menos un mineral de arcilla y, eventualmente, un sistema efervescente. El procedimiento incluye además la formación de la mezcla en una unidad de dosificación sólida y el calentamiento de la unidad de dosificación sólida para obtener la forma de dosificación sólida.

Se describen otros aspectos e iteraciones de la divulgación con más detalle a continuación.

Referencia a las figuras en color

La patente o la solicitud contiene al menos un dibujo ejecutado en color. La Oficina facilitará copias de esta patente o publicación de solicitud de patente con dibujos en color tras solicitud y pago de la tasa necesaria.

Breve descripción de las figuras

La FIG. 1 presenta imágenes MEB de partículas de ácido L-(+)-tartárico (A); partículas de ácido L-(+)-tartárico revestidas con Pluronic F127 (B); y partículas de ácido L-(+)-tartárico revestidas con Pluronic F127 mezcladas con talco (C).

La FIG. 2 muestra la superficie de una partícula de ácido tartárico revestida con Pluronic F127 mezclada con talco. El mapeo de elementos muestra que la mayor parte de la superficie está cubierta de talco, siendo visible una superficie revestida con Pluronic F127 limitada. El elemento de carbono del Pluronic F127 está indicado en rojo en el panel (A) o en púrpura en el panel (B).

Descripción detallada de la invención

La presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas y procedimientos para preparar composiciones farmacéuticas de dosificación sólida oral que permiten una rápida liberación de los principios activos y que tienen propiedades disuasorias del abuso. Además de uno o más principios farmacéuticamente activos que tienen un potencial para el abuso, las composiciones aquí desveladas incluyen al menos un polímero hidrosoluble de bajo peso molecular que tiene un peso molecular de no más de 300.000 daltons, al menos un poliglicol, al menos un polisacárido, al menos un mineral de arcilla y un sistema efervescente eventual. Se descubrió que la combinación de excipientes que incluyen las composiciones aquí desveladas proporciona una liberación inmediata del/de los principio(s) activo(s) y hace que las composiciones sean resistentes a la pulverización en polvos finos y/o a la extracción con solventes adecuados.

(I) Composiciones farmacéuticas

Un aspecto de la presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas orales de liberación inmediata con propiedades disuasorias del abuso.

(a) Componentes de las composiciones

Las composiciones farmacéuticas aquí desveladas incluyen al menos un principio farmacéuticamente activo (PAF) que tiene potencial para el abuso o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una mezcla de excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes incluyen polímeros hidrosolubles de bajo peso molecular que tienen un peso molecular de no más de 300.000 daltons, poliglicoles, polisacáridos, minerales de arcilla y, eventualmente, sistemas efervescentes. Es la combinación de estos excipientes lo que proporciona la liberación inmediata y las propiedades disuasorias del abuso de las composiciones.

(i) Polímeros hidrosolubles de bajo peso molecular

Las composiciones farmacéuticas incluyen al menos un polímero hidrosoluble de bajo peso molecular que tiene un peso molecular de no más de 300.000 daltons. El término "polímero hidrosoluble", tal como se utiliza aquí, se refiere a polímeros que son solubles o que se pueden hinchar en soluciones acuosas. Algunos polímeros hidrosolubles, sin embargo, pueden también ser solubles en solventes no acuosos, tales como alcoholes inferiores (v.g., metanol o etanol).

El polímero hidrosoluble que tiene un peso molecular de no más de 300.000 daltons puede ser sintético, semisintético o natural. Como ejemplos no limitativos de polímeros hidrosolubles adecuados, se incluyen óxidos de polialquileño, tales como óxidos de polietileno (PEO); éteres de celulosa, tales como hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa y similares; alcoholes poliolefinicos, tales como alcoholes polivinílicos: polivinillactamas, tales como polivinilpirrolidona, polivinilcaprolactama y similares; y ácidos policarboxílicos, tales como ácidos poliacrílicos.

Tal como se usa aquí, el término "polímero de bajo peso molecular" se refiere a un polímero que tiene un peso molecular de no más de 300.000 Da. En diversas realizaciones, el peso molecular aproximado del polímero de bajo peso molecular puede variar de 300.000 a aproximadamente 250.000 Da, de aproximadamente 250.000 a aproximadamente 200.000 Da, de aproximadamente 200.000 a aproximadamente 150.000 Da, de aproximadamente 150.000 a aproximadamente 100.000 Da, de 100.000 a aproximadamente 75.000 Da, de aproximadamente 75.000 a aproximadamente 50.000 Da, de aproximadamente 50.000 a aproximadamente 25.000 Da, o de aproximadamente 25.000 a aproximadamente 1.000 Da.

En ciertas realizaciones, el polímero hidrosoluble de bajo peso molecular puede ser un óxido de polietileno. En una realización ejemplar, el óxido de polietileno puede tener un peso molecular aproximado de aproximadamente 100.000 Da.

La cantidad de polímero hidrosoluble de bajo peso molecular presente en la composición puede variar, y variará, dependiendo de las propiedades deseadas de la composición, así como de la identidad y de las cantidades de otros componentes presentes en la composición. En general, la cantidad de polímero de bajo peso molecular presente en la composición puede variar de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 60% en peso de la composición. En diversas realizaciones, la cantidad de polímero de bajo peso molecular presente en la composición puede variar de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 15%, de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 25%, de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 40%, o de aproximadamente el 40% a aproximadamente el 60% en peso del peso total de la composición. En realizaciones ejemplares, la cantidad del polímero de bajo peso molecular presente en la composición puede variar de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 50% en peso del peso total de la composición.

(ii) Poliglicol

Las composiciones farmacéuticas también incluyen al menos un poliglicol. Los poliglicoles adecuados tienen propiedades de tipo cera en estado sólido y propiedades de emulsión en estado líquido. Por lo tanto, la presencia del poliglicol en las composiciones puede otorgar adherencia a las formas de dosificación sólidas, de tal modo que sean difíciles de machacar para obtener polvos finos. Además, el poliglicol puede facilitar la suspensión de partículas de mineral de arcilla en mezclas formadas cuando se mezclan las composiciones farmacéuticas aquí desveladas con pequeños volúmenes de solventes adecuados.

Como ejemplos no limitativos de poliglicoles adecuados, se incluyen copolímeros de etilenglicol y propilenglicol, polietilenglicoles, polipropilenglicoles, polietilenpolipropilenglicoles, ésteres alquílicos de polioxietileno, ésteres de polioxietilensorbitán y ácido graso, estearatos de polioxietileno y sus combinaciones. En una realización, el poliglicol puede ser un copolímero de etilenglicol y propilenglicol. Dichos copolímeros son también conocidos como poloxámeros y pueden ser adquiridos bajo las denominaciones comerciales PLURONIC® o KOLLIPHOR™. Por ejemplo, el poliglicol puede ser PLURONIC® F38, F68, F77, F87, F88, F98, F108, F127, o sus combinaciones. Aparte de poliglicoles, se pueden usar también ceras autoemulsionantes. Un ejemplo de una cera autoemulsionante adecuada es Emulsifying Wax NF, que es una mezcla de alcohol cetearílico, polisorbato 60, estearato de PEG-150 y steareth-20 (que es un polímero sintético compuesto por PEG y alcohol estearílico).

En realizaciones ejemplares, el poliglicol puede ser PLURONIC® F127 (que también es conocido como poloxámero 407 o KOLLIPHOR™ P407). En otra realización preferida, el poliglicol puede ser PLURONIC® F68 (que también es conocido como poloxámero 188 o KOLLIPHOR™ P188). En una realización ejemplar, el poliglicol puede incluir una combinación de PLURONIC® F68 y PLURONIC® F127.

La cantidad del poliglicol presente en la composición puede variar, y variará, dependiendo de las propiedades deseadas de la composición. En general, la cantidad del poliglicol presente en la composición puede variar de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 50% en peso de la composición. En diversas realizaciones, la cantidad del poliglicol presente en la composición puede variar de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 10%, de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 20%, de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 30%, de aproximadamente el 30% a aproximadamente el 40% o de aproximadamente el 40% a aproximadamente el 50% en peso del peso total de la composición. En realizaciones ejemplares, la cantidad del poliglicol presente en la composición puede variar de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 45% en peso de la composición.

(iii) Polisacárido

Las composiciones farmacéuticas aquí desveladas también incluyen al menos un polisacárido. En general, el polisacárido funciona como agente emulsor. Por ejemplo, el polisacárido puede facilitar la suspensión de partículas de mineral de arcilla en dispersiones formadas cuando se mezcla la composición farmacéutica aquí desvelada con un pequeño volumen de un solvente adecuado. Se puede incluir una variedad de polisacáridos en las composiciones farmacéuticas. Como polisacáridos adecuados, se incluyen, sin limitación, celulosas, almidones, pectinas, quitinas, gomas (es decir, polisacáridos derivados de plantas o microbios), sus combinaciones y sus derivados. En realizaciones ejemplares, el polisacárido puede ser una goma. Como ejemplos no limitativos de gomas adecuadas, se incluyen goma xantana, goma de acacia, goma de diutano, goma de gelano, goma de guar, goma de fenogreco, goma de algarroba, pululano, goma de welano o sus combinaciones. En realizaciones ejemplares, el polisacárido puede ser goma xantana.

El tamaño de malla del polisacárido puede variar y variará. Por ejemplo, el tamaño de malla puede variar de grosero (v.g., malla 45) a fino (v.g., malla 200). En una realización, el polisacárido puede ser goma xantana con un tamaño de malla de aproximadamente 60.

La cantidad del polisacárido en la composición puede variar, y variará, dependiendo de las propiedades deseadas de la composición. En general, la cantidad de polisacárido presente en la composición puede variar de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 10% en peso del peso total de la composición. En diversas realizaciones, la cantidad de polisacárido presente en la composición puede variar de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 3%, de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 6% o de aproximadamente el 6% a aproximadamente el 10% en peso del peso total de la composición. En realizaciones ejemplares, la cantidad de polisacárido presente en la composición puede variar de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 6% en peso del peso total de la composición.

(iv) Mineral de arcilla

Las composiciones farmacéuticas aquí desveladas también incluyen al menos un mineral de arcilla. Tal como se usa aquí, un "mineral de arcilla" se refiere a un filosilicato de aluminio hidratado o un silicato de magnesio hidratado. En

general, los minerales de arcilla incluyen pequeñas partículas insolubles. Además, algunos minerales de arcilla son absorbentes y se hinchan cuando se humedecen. Por ejemplo, la bentonita sódica puede absorber agua hasta varias veces su peso seco y se hincha hasta aproximadamente 5-10 veces su propio volumen. Por lo tanto, la mezcla de un mineral de arcilla con agua u otro solvente forma una dispersión coloidal, es decir, que las partículas del mineral de arcilla son visibles y permanecen suspendidas durante prolongados períodos de tiempo.

Una variedad de minerales de arcilla son adecuados para inclusión en la composición farmacéutica. Como ejemplos no limitativos de minerales de arcilla adecuados, se incluyen bentonitas (v.g., bentonita sódica, bentonita cálcica, bentonita potásica), caolinitas, nontronitas, montmorillonitas pirofilitas, saponitas, sauconitas, vermiculitas, talco y sus combinaciones. En una realización ejemplar, el mineral de arcilla puede ser una combinación de bentonita sódica y talco. El talco puede estar micronizado. En otra realización ejemplar, el mineral de arcilla puede ser bentonita sódica.

La cantidad del mineral de arcilla presente en la composición puede variar, y variará, dependiendo de las propiedades deseadas de la composición. En general, la cantidad del mineral de arcilla presente en la composición puede variar de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 30% en peso del peso total de la composición. En diversas realizaciones, la cantidad del mineral de arcilla presente en la composición puede variar de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 5%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 10%, de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 20%, o de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 30% en peso de la composición. En realizaciones ejemplares, la cantidad de mineral de arcilla presente en la composición puede variar de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 25% en peso de la composición.

(v) Sistema efervescente eventual

Las composiciones farmacéuticas aquí desveladas pueden incluir eventualmente un sistema efervescente. Tal como se usa aquí, un "sistema efervescente" se refiere a un sistema que generalmente incluye un componente ácido y un componente básico, donde el sistema libera dióxido de carbono al contactar con una solución acuosa. Sin inclinarse por ninguna teoría en particular, se piensa que el sistema efervescente facilita la rápida disolución de un principio activo de la composición.

El componente ácido del sistema efervescente puede ser un ácido orgánico, un ácido inorgánico o sus combinaciones. Como ejemplos no limitativos de ácidos adecuados, se incluyen ácido adípico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido glutárico, ácido láctico, ácido láurico, ácido málico, ácido maleico, ácido malónico, ácido oxálico, ácido ftálico, ácido sórbico, ácido succínico, ácido tartárico, fosfato de amonio, bitartrato de potasio, fosfato de potasio, fosfato dipotásico, pirofosfato disódico, pirofosfato ácido de sodio, fosfato de sodio, fosfato disódico y sus combinaciones. En una realización ejemplar, el componente ácido del sistema efervescente puede ser una combinación de ácido cítrico y ácido tartárico. En otra realización ejemplar, el componente ácido del sistema efervescente puede ser ácido tartárico.

El componente básico del sistema efervescente puede ser un bicarbonato, un carbonato o una combinación de éstos. En diversas realizaciones, la base puede ser un bicarbonato de metal alcalino, un bicarbonato de metal alcalinotérreo, un carbonato de metal alcalino, un carbonato orgánico o sus combinaciones. Como ejemplos no limitativos de bases adecuadas, se incluyen bicarbonato de amonio, bicarbonato de calcio, bicarbonato de litio, bicarbonato de magnesio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de sodio, carbonato de arginina, carbonato de amonio, carbonato de calcio, carbonato de lisina, carbonato de potasio y magnesio, carbonato de sodio, carbonato de sodio y glicina, sesquicarbonato de sodio, carbonato de zinc y sus combinaciones. En realizaciones ejemplares, el componente básico del sistema efervescente puede ser un bicarbonato de metal alcalino (tal como bicarbonato de sodio o bicarbonato de potasio), un carbonato de metal alcalino (tal como carbonato de sodio o carbonato de potasio) o sus combinaciones. En una realización ejemplar, el componente básico puede ser bicarbonato de sodio. En otra realización ejemplar, el componente básico puede ser bicarbonato de sodio tratado con calor (por ejemplo, EfferSoda®12).

La cantidad del sistema efervescente presente en la composición puede variar, y variará, dependiendo de las propiedades deseadas de la composición. En general, en realizaciones en las cuales el sistema efervescente está presente, la cantidad del sistema efervescente puede variar de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 70% en peso de la composición. Por ejemplo, la cantidad del sistema efervescente presente en la composición puede variar de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 10%, de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 20%, de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 30%, de aproximadamente el 30% a aproximadamente el 40%, de aproximadamente el 40% a aproximadamente el 50%, de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 60%, o de aproximadamente el 60% a aproximadamente el 70% en peso de la composición. En realizaciones ejemplares en las que la composición farmacéutica incluye el sistema efervescente, la cantidad del sistema efervescente presente en la composición puede variar de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 50% en peso de la composición.

La razón entre las moles del componente ácido y las moles del componente básico en el sistema efervescente puede también variar dependiendo de la identidad de los componentes ácido y básico. En general, la razón entre las moles del componente ácido y las moles del componente básico en el sistema efervescente puede variar de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 3:1. Por ejemplo, la razón entre las moles del componente ácido y las moles del componente básico en el sistema efervescente puede ser de aproximadamente 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, o cualquier razón entre éstas. En una realización ejemplar, la razón entre las moles del componente ácido y las moles del componente básico en el sistema efervescente puede ser de aproximadamente 1:2.

(vi) PAF

Las composiciones farmacéuticas aquí desveladas incluyen PAF que tienen un potencial para el abuso. Una lista de PAF incluye agentes analgésicos opioides (v.g., adúlmina, alfentanilo, alocriptopina, alilprodina, alfaprodina, anileridina, aporfina, bencilmorfina, berberina, bicuculina, bicucina, bezitramida, buprenorfina, bulbocaprina, butorfanol, clonitazeno, codeína, desomorfina, dextromoramide, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanil, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopona, morfina, mirofina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, nalbufeno, normorfina, norpipanona, opio, oxycodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, profeptazina, promedol, properidina, propoxifeno, sufentanilo, tapentadol, tilidina y tramadol); agentes analgésicos no opioides (v.g., ácido acetilsalicílico, acetaminofeno, paracetamol, ibuprofeno, ketoprofeno, indometacina, diflunisol, naproxeno, ketorolaco, diclofenaco, tolmetina, sulindaco, fenacetina, piroxicam y ácido mefamánico); agentes antiinflamatorios (v.g., glucocorticoides, tales como alclometasona, fluocinonida, metilprednisolona, triamcinolona y dexametasona; agentes antiinflamatorios no esteroideos, tales como celecoxib, deracoxib, ketoprofeno, lumiracoxib, meloxicam, parecoxib, rofecoxib y valdecoxib); agentes antitusivos (v.g., dextrometorfano, codeína, hidrocodona, caramifeno, carbetapentano y dextrometorfano); agentes antipiréticos (v.g., ácido acetilsalicílico y acetaminofeno); agentes antibióticos (v.g., aminoglicósidos, tales como amikacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, estreptomina y tobramicina; carbecéfem, tal como loracarbef; carbapenems, tales como certapenem, imipenem y meropenem; cefalosporinas, tales como cefadroxilo, cefazolina, cefalexina, cefaclor, cefamandol, cefalexina, cefoxitina, cefprozilo, cefuroxima, cefixima, cefdinir, cefditoreno, cefoperazona, cefotaxima, cefpodoxima, ceftazidima, ceftibuteno, ceftizoxima y ceftriaxona; macrólidos, tales como azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina y troleandomicina; monobactams; penicilinas, tales como amoxicilina, ampicilina, carbenicilina, cloxacilina, dicloxacilina, nafcilina, oxacilina, penicilina G, penicilina V, piperacilina y ticarcilina; polipéptidos, tales como bacitracina, colistina y polimixina B; quinolonas, tales como ciprofloxacina, enoxacina, gatifloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, ofloxacina y trovafloxacina; sulfonamidas, tales como mafenida, sulfacetamida, sulfametizol, sulfasalazina, sulfisoxazol y trimetoprim-sulfametoxazol; tetraciclinas, tales como demeclociclina, doxiciclina, minociclina y oxitetraciclina); agentes antimicrobianos (v.g., ketoconazol, amoxicilina, cefalexina, miconazol, econazol, aciclovir y nelfinavir); agentes antiviricos (v.g., aciclovir, gangciclovir, oseltamivir y relenza); esteroides (v.g., estradiol, testosterona, cortisol, aldosterona, prednisona y cortisona); agentes estimulantes anfetamínicos (v.g., anfetamina y fármacos de tipo anfetamina); agentes estimulantes no anfetamínicos (v.g., metilfenidato, nicotina y cafeína); agentes laxantes (v.g., bisacodilo, casantranol, senna y aceite de ricino); agentes antináuseas (v.g., dolasetrón, ondansetrón, tropisetrón, meclizina y ciclizina); agentes anoréxicos (v.g., fenfluramina, dexfenfluramina, mazindol, fentermina y aminorex); agentes antihistamínicos (v.g., fencarol, cetirizina, cinarizina, etamidindol, azatadina, bromfeniramina, hidroxizina y clorfeniramina); agentes antiasmáticos (v.g., zileutón, montelukast, omalizumab, fluticasona y zafirlukast); agentes antidiuréticos (v.g., desmopresina, vasopresina y lipresina); un agente antilatlante (v.g., simeticona); agentes antimigraña (v.g., naratriptano, frovatriptano, eletriptano, dihidroergotamina, zolmitriptano, almotriptano y sumatriptano); agentes antiespasmódicos (v.g., dicitomina, hiosciamina y aceite de menta); agentes antidiabéticos (v.g., metformina, acarbosa, miglitol, pioglitazona, rosiglitazona, troglitazona, nateglinida, repaglinida, mitiglinida, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina, acetohexamida, clorpropamida, gliclazida, glimepirida, glipizida, gliburida, tolazamida y tolbutamida); agentes respiratorios (v.g., albuterol, efedrina, metaproterenol y terbutalina); agentes simpatomiméticos (v.g., pseudoefedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, epinefrina, norepinefrina, dopamina y efedrina); agentes bloqueantes H₂ (v.g., cimetidina, famotidina, nizatidina y ranitidina); agentes antihiperlipémicos (v.g., clofibrato, colestiramina, colestipol, fluvastatina, atorvastatina, genfibrozil, lovastatina, niacina, pravastatina, fenofibrato, colesevelam y simvastatina); agentes antihipercolesterol (v.g., lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, colestiramina, colestipol, colesevelam, ácido nicotínico, gemfibrozil y ezetimibe); agentes cardiotónicos (v.g., digitalis, ubidecarenona y dopamina); agentes vasodilatadores (v.g., nitroglicerina, captopril, dihidralazina, diltiazem y dinitrato de isosorbida); agentes vasoconstrictores (v.g., dihidroergotoxina y dihidroergotamina); anticoagulantes (v.g., warfarina, heparina e inhibidores del Factor Xa); agentes sedantes (v.g., amobarbital, pentobarbital, secobarbital, clometiazol, clorhidrato de difenhidramina y alprazolam); agentes hipnóticos (v.g., zalepion, zolpidem, eszopiclona, zopiclona, hidrato de cloral y clometiazol); agentes anticonvulsivantes (v.g., lamitrogeno, oxycarbamezina, fenitoína, mefenitoína, etosuximida, metsuccimida, carbamazepina, ácido valproico, gabapentina,

topiramato, felbamato y fenobarbital); agentes relajantes musculares (v.g., baclofeno, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, dantroleno sodio, metaxalona, orfenadrina, bromuro de pancuronio y tizanidina); agentes antipsicóticos (v.g., fenotiazina, clorpromazina, flufenazina, perfenazina, proclorperazina, tioridazina, trifluoperazina, haloperidol, droperidol, pimozida, clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona, melperona y paliperidona); agentes antiansiolíticos (v.g., lorazepam, alprazolam, clonazepam, diazepam, buspirona, meprobamato y flunitrazepam); agentes antihiperactivos (v.g., metilfenidato, anfetamina y dextroanfetamina); agentes antihipertensores (v.g., alfa-metildopa, clortalidona, reserpina, sirotingopina, rescinamina, prazosina, fentolamina, felodipina, propanolol, pindolol, labetalol, clonidina, tamsulosina, alfuzosina y terazosina); agentes antineoplásicos (v.g., taxol, actinomicina, bleomicina A2, mitomicina C, daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina y mitoxantrona); agentes soporíferos (v.g., tartrato de zolpidem, eszopiclona, ramelteón y zaleplón); agentes tranquilizantes (v.g., alprazolam, clonazepam, diazepam, flunitrazepam, lorazepam, triazolam, clorpromazina, flufenazina, haloperidol, succinato de loxapina, perfenazina, proclorperazina, tiotixeno y trifluoperazina); agentes descongestionantes (v.g., efedrina, fenilefrina, nafazolina y tetrahidrozolina); beta-bloqueantes (v.g., levobunolol, pindolol, maleato de timolol, bisoprolol, carvedilol y butoxamina); alfa-bloqueantes (v.g., doxazosina, prazosina, fenoxibenzamina, fentolamina, tamsulosina, alfuzosina y terazosina); hormonas no esteroideas (v.g., corticotropina, vasopresina, oxitocina, insulina, oxendolona, hormona tiroidea y hormona adrenal); agentes para mejorar la disfunción eréctil; agentes herbales (v.g., gliciriza, aloe, ajo, *Nigella sativa*, rauwolfia, hierba de San Juan y valeriana); enzimas (v.g., lipasa, proteasa, amilasa, lactasa, lisozima y urokinasa); agentes humorales (v.g., prostaglandinas, naturales y sintéticas, por ejemplo, PGE1, PGE2-alfa, PGF2-alfa y el análogo de PGE1 misoprostol); energizantes psíquicos (v.g., 3-(2-aminopropil)indol y 3-(2-aminobutil)indol); agentes nutricionales; ácidos grasos esenciales; ácidos grasos no esenciales; vitaminas; minerales; y sus combinaciones.

Sólo los PAF que tienen un potencial para el abuso de los mencionados anteriormente pueden ser incorporados a la composición aquí descrita en cualquier forma adecuada, tal como, por ejemplo, como una sal farmacéuticamente aceptable, una molécula no cargada o cargada, un complejo molecular, un solvato o anhidrato y, si es relevante, un isómero, un enantiómero, una mezcla racémica y/o sus mezclas. Además, el PAF que tiene un potencial para el abuso puede estar en cualquiera de sus formas cristalinas, semicristalinas, amorfas o polimorfas.

El PAF presente en la composición tiene un potencial para el abuso. Por ejemplo, el PAF puede ser un agente analgésico opioide, un agente estimulante, un agente sedante, un agente hipnótico, un agente antiansiolítico o un agente relajante muscular.

En otra realización, el PAF presente en la composición puede ser una combinación de un analgésico opioide y un analgésico no opioide. Se han enumerado anteriormente analgésicos opioides y no opioides adecuados.

En realizaciones ejemplares, el PAF de la composición puede ser un analgésico opioide. Como analgésicos opioides preferidos, se incluyen oxicodona, oximorfona, hidrocodona, hidromorfona, codeína y morfina.

La cantidad de PAF en la composición puede variar, y variará, dependiendo del principio activo. En realizaciones en las que el PAF es un analgésico opioide, la cantidad de opioide en la composición puede variar de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 160 mg. En diversas realizaciones, la cantidad de opioide en la composición puede variar de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 40 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 80 mg o de aproximadamente 80 mg a aproximadamente 160 mg. En ciertas realizaciones, la cantidad de opioide en la composición puede ser de aproximadamente 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg, 15 mg, 17,5 mg, 20 mg, 22,5 mg, 25 mg, 27,5 mg, 30 mg, 32,5 mg, 35 mg, 37,5 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg, 120 mg, 140 mg o 160 mg.

En realizaciones en las que el opioide es clorhidrato de oxicodona, la cantidad total de clorhidrato de oxicodona presente en la composición farmacéutica puede variar de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 80 mg. En ciertas realizaciones, la cantidad de clorhidrato de oxicodona en la composición farmacéutica puede variar de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 30 mg o de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 80 mg. En realizaciones ejemplares, la cantidad de clorhidrato de oxicodona presente en la composición farmacéutica puede ser de aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 60 mg o aproximadamente 80 mg.

En realizaciones en las que el opioide es clorhidrato de oximorfona, la cantidad total de clorhidrato de oximorfona presente en la composición farmacéutica puede variar de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 80 mg. En ciertas realizaciones, la cantidad de clorhidrato de oximorfona presente en la composición farmacéutica puede variar de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 30 mg o de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 80 mg. En realizaciones ejemplares, la cantidad de clorhidrato de oximorfona presente en la composición farmacéutica puede ser de aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 60 mg o

aproximadamente 80 mg.

(vii) Excipientes eventuales

- 5 En diversas realizaciones, la composición farmacéutica aquí desvelada puede incluir además al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional. Como ejemplos no limitativos de excipientes adecuados, se incluyen lubricantes, desintegrantes, ligantes, cargas, diluyentes, antioxidantes, agentes quelantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, agentes enmascaradores del sabor y sus combinaciones.
- 10 En una realización, el excipiente puede ser un lubricante. Como ejemplos no limitantes de lubricantes adecuados, se incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, aceites vegetales hidrogenados, sterotex, monoestearato de polioxietileno, polietilenglicol, estearilfumarato de sodio, benzoato de sodio, laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de magnesio, aceite mineral ligero y sus combinaciones. En una realización preferida, la composición puede incluir estearato de magnesio como lubricante.
- 15 En otra realización, el excipiente puede ser un desintegrante o un superdesintegrante. El desintegrante o superdesintegrante puede no afectar a la desintegración de la composición en el sentido típico, pero puede mejorar la dureza de las composiciones de dosis sólida aquí desveladas. Como desintegrantes adecuados, se incluyen, sin limitación, almidones (tales como almidón de maíz, almidón de patata y similares), almidones pregelatinizados y modificados de los mismos, celulosa microcristalina, alginatos, glicolato de sodio y almidón y gomas (tales como agar, guar, algarroba, karaya, pectina y tragacanto). Como ejemplos no limitativos de superdesintegrantes adecuados, se incluyen crospovidina, croscarmelosa sodio, glicolato de sodio y almidón, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y sus combinaciones. En una realización preferida, la composición puede incluir crospovidina como superdesintegrante. En otra realización preferida, la composición puede incluir F-MELT[®], una mezcla patentada de
- 20 carbohidratos, desintegrantes e ingredientes inorgánicos, como superdesintegrante.
- 25 En otra realización, el excipiente puede ser un ligante. Como ligantes adecuados, se incluyen, aunque sin limitación, almidones, almidones pregelatinizados, gelatina, polivinilpirrolidona, celulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa, poliacrilamidas, poliviniloxazolidona, alcoholes polivinílicos, alcoholes de ácidos grasos C₁₂-C₁₈, polietilenglicol, polioles, sacáridos, oligosacáridos, polipéptidos, péptidos y sus combinaciones.
- 30 En otra realización, el excipiente puede ser una carga. Como cargas adecuadas, se incluyen carbohidratos, compuestos inorgánicos y polivinilpirrolidona. A modo de ejemplos no limitativos, la carga puede ser sulfato de calcio, fosfato de calcio, silicato de calcio, celulosa microcristalina, almidón, almidones modificados, lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol o sus combinaciones.
- 35 En otra realización, el excipiente puede incluir un diluyente. Como ejemplos no limitativos de diluyentes adecuados para su uso, se incluyen sacáridos farmacéuticamente aceptables, tales como sacarosa, dextrosa, lactosa, celulosa microcristalina, fructosa, xilitol y sorbitol; alcoholes polihídricos; almidones; diluyentes de compresión directa prefabricados; y mezclas de cualesquiera de los anteriores.
- 40 En aún otra realización, el excipiente puede ser un antioxidante. Como antioxidantes adecuados, se incluyen, sin limitación, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, una mezcla de 2 y 3 terc-butil-4-hidroxianisol, hidroxitolueno butilado, isoascorbato de sodio, ácido dihidroguarético, sorbato de potasio, bisulfato de sodio, metabisulfato de sodio, ácido sórbico, ascorbato de potasio, vitamina E, 4-cloro-2,6-di-terc-butilfenol, alfa-tocoferol y galato de propilo y sus combinaciones.
- 45 En una realización alternativa, el excipiente puede ser un agente quelante. Como ejemplos no limitativos de agentes quelantes adecuados, se incluyen ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y sus sales, ácido N-(hidroxietil)etilendiaminotriacético, ácido nitrilotriacético (NIA), ácido etilenbis(oxietilennitrilo)tetraacético, ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-N,N',N'',N'''-tetraacético, ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-N,N',N''-triacético, 1,4,7-tris(carboximetil)-10-(2'-hidroxipropil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano, ácido 1,4,7-triazaciclonano-N,N',N''-triacético, ácido 1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano-N,N',N'',N'''-tetraacético; ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA), etilendicisteína, ácido bis(aminotetanotiol)carboxílico, ácido trietilentetraaminohexaacético, ácido 1,2-diaminociclohexano-N,N',N'',N'''-tetraacético y sus combinaciones.
- 50 En otra realización, el excipiente puede ser un agente saborizante. Los agentes saborizantes pueden ser seleccionados entre aceites saborizantes sintéticos y aceites saborizantes aromáticos y/o naturales, extractos de plantas, hojas, flores, frutos y sus combinaciones.
- 55 En aún otra realización, el excipiente puede ser un agente colorante. Como aditivos de color adecuados, se incluyen colorantes de alimentos, fármacos y cosméticos (FD&C), colorantes de fármacos y cosméticos (D&C) o colorantes externos de fármacos y cosméticos (Ext. D&C).
- 60

En aún otra realización, el excipiente puede ser un agente enmascarador del sabor. Como materiales enmascaradores del sabor, se incluyen éteres hidroxipropílicos de celulosa (HPC); éteres hidroxipropílicos de baja sustitución (L-HPC); éteres hidroxipropilmetílicos de celulosa (HPMC); polímeros de metilcelulosa y sus mezclas; alcohol polivinílico (PVA); hidroxietilcelulosas; carboximetilcelulosas y sus sales; copolímeros de alcohol polivinílico y polietilenglicol; monoglicéridos o triglicéridos; polietilenglicoles; polímeros acrílicos; mezclas de polímeros acrílicos con éteres de celulosa; acetato ftalato de celulosa; y sus combinaciones.

La cantidad de excipiente(s) en la composición puede variar, y variará, dependiendo de la identidad y de las cantidades de los componentes de la composición y del/de los PAF antes detallados.

(viii) Revestimiento de película eventual

En otras realizaciones, la composición farmacéutica puede incluir además un revestimiento de película eventual. Típicamente, el revestimiento de película consiste en polímero(s) hidrosoluble(s) y no afecta a las propiedades de liberación inmediata o de resistencia a la manipulación de la composición. El revestimiento de película puede proporcionar protección frente a la humedad, mejor aspecto, mayor integridad mecánica, mayor facilidad para tragar, mejor gusto y/o enmascaramiento de olores.

Los revestimientos de película son bien conocidos en la técnica, v.g., pueden ser adquiridos comercialmente bajo la denominación de OPADRY®. Típicamente, un revestimiento de película incluye al menos un polímero hidrosoluble y al menos un plastificante. Como ejemplos no limitativos de polímeros adecuados, se incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropiletilcelulosa, etilcelulosa, metilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, celulosa microcristalina y carragenina, polímeros acrílicos, alcohol polivinílico, polímeros aniónicos y catiónicos de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilatos, copolímeros de acrilatos y metacrilatos, copolímeros de etacrilato y metilmetacrilato, acetato ftalato de polivinilo, y goma laca. Como ejemplos de plastificantes adecuados, se incluyen, sin limitación, citrato de trietilo (TEC), citrato de acetiltriethyl (ATEC), citrato de acetiltri-n-butilo (ATBC), sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo y triacetina. El revestimiento de película puede incluir eventualmente agentes adicionales, tales como un agente colorante, una carga, un agente saborizante, un agente enmascarador del sabor, un surfactante, un agente antipegajosidad y/o un agente antiespumante. Se conocen bien ejemplos adecuados de estos agentes en la técnica y/o han sido detallados anteriormente.

(ix) Realizaciones ejemplares

En una realización ejemplar, la composición farmacéutica puede ser una formulación no efervescente en la que el polímero hidrosoluble de bajo peso molecular puede ser un óxido de polietileno con un peso molecular de aproximadamente 100.000 Da; el poliglicol puede ser un poloxámero (v.g., Pluronic F68 y/o Pluronic F127); el polisacárido puede ser goma xantana; y el mineral de arcilla puede ser bentonita sódica o una combinación de bentonita sódica y talco. La composición puede incluir además un superdesintegrante y un lubricante. El PAF puede ser un opioide seleccionado entre oxicodona, oximorfona, hidrocodona, hidromorfona, codeína y morfina. La composición de una formulación no efervescente es mostrada en la Tabla A siguiente:

Tabla A. Formulación no efervescente ejemplar.

Ingrediente	Rango de % p/p	Función
PAF	5 - 20	Activo
PEO 100.000 g/mol	20 - 35	Plasticidad física/Evitar pulverización
Pluronic	10 - 45	Emulsión/Evitar pulverización
Goma xantana	2 - 6	Emulsión
Na-Bentonita	5 - 15	Desintegrante/Disuasor visual
Talco	0 - 10	Desintegrante/Disuasor visual
Superdesintegrante (v.g., F-melt)	0 - 10	Desintegrante/Proporciona dureza a la tableta
Estearato de magnesio	1	Lubricante

En otra realización ejemplar, la composición farmacéutica puede ser una formulación efervescente en la que el polímero hidrosoluble de bajo peso molecular puede ser un óxido de polietileno con un peso molecular de aproximadamente 100.000 Da; el poliglicol puede ser un poloxámero (v.g., Pluronic F68 y/o Pluronic F127); el polisacárido puede ser goma xantana; el mineral de arcilla puede ser bentonita sódica o una combinación de bentonita sódica y talco; el componente básico del sistema efervescente puede incluir bicarbonato de sodio o una combinación de bicarbonato de sodio y carbonato de sodio; el componente ácido del sistema efervescente puede incluir ácido tartárico y una combinación de ácido tartárico y ácido cítrico. La composición puede incluir además un lubricante. El PAF puede ser un opioide seleccionado entre oxicodona, oximorfona, hidrocodona, hidromorfona, codeína y morfina. La composición de una formulación efervescente es mostrada en la Tabla B siguiente:

Tabla B. Formulaci3n efervescente ejemplar.

Ingrediente	Rango de % p/p	Funci3n
PAF	5 - 20	Activo
PEO 100.000 g/mol	30 - 50	Plasticidad f3sica/Evitar pulverizaci3n
Pluronic	10 - 30	Emulsi3n/Evitar pulverizaci3n
Goma xantana	2 - 6	Emulsi3n
Na-Bentonita	5 - 15	Desintegrante/Disuasor visual
Talco	0 - 10	Desintegrante/Disuasor visual
Componente b3sico	10 - 20	Componente efervescente
3cido c3trico anhidro	0 - 15	Componente efervescente/Plastificante
3cido tart3rico	5 - 15	Componente efervescente
Estearato de magnesio	1	Lubricante

(b) Formas de dosificaci3n

5 La forma f3sica de las composiciones farmac3uticas aqu3 desveladas puede variar, y variar3. En general, las composiciones farmac3uticas son formas de dosificaci3n s3lidas para administraci3n oral. Como formas de dosificaci3n s3lida adecuadas, se incluyen tabletas, comprimidos encapsulados, gr3nulos, p3ldoras y c3psulas. Dichas formas de dosificaci3n pueden ser preparadas usando m3todos convencionales conocidos para los expertos en el campo de la formulaci3n farmac3utica y descritos en los textos pertinentes, v.g., en Gennaro, A. R., editor. "Remington: The Science & Practice of Pharmacy", 21^a ed., Williams & Williams, y en la "Physician's Desk Reference", 2006, Thomson Healthcare.

15 En realizaciones preferidas, la forma de dosificaci3n s3lida puede ser una tableta. Como tipos no limitativos de tabletas, se incluyen tabletas revestidas, tabletas no revestidas, tabletas comprimidas, tabletas compactadas, tabletas moldeadas, tabletas con capas, tabletas con doble capa, tabletas extru3das, tabletas multipart3cula, tabletas monol3ticas y tabletas de matriz. En realizaciones ejemplares, la composici3n farmac3utica puede ser una forma de dosificaci3n s3lida consistente en una tableta.

20 En general, la tableta tiene suficiente resistencia mec3nica y/o elasticidad como para que sea dif3cil machacarla hasta obtener un polvo. La resistencia mec3nica de la tableta puede ser cuantificada por su dureza o resistencia a la pulverizaci3n, friabilidad y/o resistencia a la tracci3n.

25 En realizaciones preferidas, la tableta puede tener una dureza o resistencia a la pulverizaci3n de al menos aproximadamente 7 kilopondios (kp). En diversas realizaciones, la tableta puede tener una dureza o resistencia a la pulverizaci3n de aproximadamente 7 kp a aproximadamente 10 kp, de aproximadamente 10 kp a aproximadamente 15 kp, de aproximadamente 15 kp a aproximadamente 20 kp, de aproximadamente 20 kp a aproximadamente 25 kp o mayor de 25 kp.

30 En general, la tableta tiene una friabilidad no mayor de aproximadamente 1,0%, o m3s preferiblemente no mayor de aproximadamente 0,5%. En ciertas realizaciones, la tableta puede tener una friabilidad menor de aproximadamente 1,0%, menor de aproximadamente 0,5%, menor de aproximadamente 0,3%, menor de aproximadamente 0,2%, menor de aproximadamente 0,1%, menor de aproximadamente 0,05% o menor de aproximadamente 0,01%. En a3n otra realizaci3n, la tableta puede tener una friabilidad de cero.

(c) Propiedades de liberaci3n *in vitro* de la composici3n

35 La composici3n farmac3utica aqu3 desvelada es formulada de tal modo que el PAF de la composici3n se libere r3pidamente. Por lo tanto, la composici3n es denominada composici3n de liberaci3n inmediata. Tal como se usa aqu3, "liberaci3n inmediata" se refiere, en general, a una liberaci3n media de al menos un 70% del PAF en 45 minutos.

45 Se puede medir la disoluci3n *in vitro* del API a partir de la composici3n aqu3 desvelada usando un procedimiento de liberaci3n aprobado por la USP. Por ejemplo, se puede medir la disoluci3n usando un aparato de paletas USP de Tipo 2, a una velocidad de las paletas de 50 rpm o de 100 rpm, y a una temperatura constante de 37 ± 0,5°C. El procedimiento de disoluci3n puede ser llevado a cabo en presencia de 500 ml, 900 ml o 1.000 ml de un medio de disoluci3n adecuado (v.g., con un pH de 1,0 a 6,8). Como ejemplos no limitativos de medios de disoluci3n adecuados, se incluyen agua, tamp3n fosfato (pH 6,8), tamp3n acetato (pH 4,5) y HCl 0,1 N.

50 Las composiciones farmac3uticas aqu3 desveladas proporcionan una liberaci3n inmediata del PAF. En algunas realizaciones, la composici3n farmac3utica puede tener una liberaci3n media aproximadamente el 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% o 99% del PAF en aproximadamente 45 minutos. En otras realizaciones, la

composición farmacéutica puede tener una liberación media de aproximadamente el 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% o 99% del PAF en aproximadamente 30 minutos.

(d) Propiedades disuasorias del abuso de la composición

La mezcla de componentes en las composiciones farmacéuticas aquí desveladas proporciona propiedades disuasorias del abuso o resistentes a la manipulación. Por ejemplo, las composiciones desveladas son resistentes al machacado, la trituración, el corte o la pulverización para formar polvos finos. La combinación del polímero hidrosoluble de bajo peso molecular y el poliglicol puede contribuir a la resistencia al machacado de las composiciones farmacéuticas impartiendo propiedades plásticas a la forma de dosificación sólida. En algunas realizaciones, las composiciones de dosificación sólida pueden formar grandes copos céreos cuando se las somete a diversos medios de machacado/pulverización (v.g., tales como un machacador de píldoras, un triturador de tabletas, un martillo y/o trituración con un mortero y una mano). En realizaciones ejemplares, las composiciones de dosificación sólida son plásticas y no pueden ser trituradas o pulverizadas para formar partículas. Cuando dichas composiciones son sometidas a molienda (v.g., usando un molino de alta cizalladura, un molino de bolas, un comolino, un machacador de píldoras, un triturador de tabletas, un molinillo de café, una mezcladora, un martillo u otro aparato para reducir el tamaño de partícula), sólo se forman partículas de gran tamaño.

En una realización, cuando se muele la composición durante 9 minutos para formar un tamaño de partículas, más de aproximadamente un 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o 95% de las partículas tienen un diámetro medio de al menos aproximadamente 250 micras. En otra realización, después de 9 minutos de molienda para formar partículas, más de aproximadamente un 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o 95% de las partículas tienen un diámetro medio de al menos aproximadamente 500 micras. Dado que las composiciones aquí desveladas son resistentes a la formación de polvos finos, disuaden del abuso por inhalación.

Adicionalmente, las composiciones, ya estén enteras o machacadas/pulverizadas, forman dispersiones coloidales viscosas cuando se las pone en contacto con un pequeño volumen de un solvente adecuado. El volumen puede ser de aproximadamente 3 ml, 5 ml o 10 ml. Como solventes adecuados, se incluyen agua, soluciones alcohólicas, mezclas ácidas y similares. La viscosidad de la dispersión evita que el material sea impulsado a través de la aguja de una jeringa de inyección. Adicionalmente, la dispersión incluye partículas de mineral de arcilla que no sólo sirven como disuasores visuales, sino que también son difíciles de eliminar por sedimentación o filtración y son lo suficientemente grandes como para restringir o bloquear el flujo a través de las agujas de inyección. Por consiguiente, las composiciones aquí desveladas son resistentes al abuso por extracción, filtración y/o inyección.

(II) Procedimientos para preparar composiciones farmacéuticas de dosificación sólidas

Otro aspecto de la divulgación contempla procedimientos para preparar formas de dosificación sólidas de las composiciones farmacéuticas aquí desveladas. Los procedimientos consisten en: (a) formar una mezcla consistente en al menos un polímero hidrosoluble de bajo peso molecular, al menos un poliglicol, al menos un polisacárido, al menos un mineral de arcilla y, eventualmente, un sistema efervescente; (b) formar una unidad de dosificación sólida a partir de la mezcla; y (c) calentar la unidad de dosificación sólida para formar la forma de dosificación sólida.

(a) Formación de una mezcla

La primera etapa del procedimiento consiste en formar una mezcla que incluye los componentes de la composición farmacéutica, que se han detallado anteriormente en la sección (I)(a). La mezcla incluye al menos un polímero hidrosoluble de bajo peso molecular, al menos un poliglicol, al menos un polisacárido, al menos un mineral de arcilla, un lubricante y, eventualmente, un sistema efervescente. En general, la mezcla incluye además al menos un PAF o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. Los componentes de la mezcla pueden ser combinados en cualquier orden o pueden ser premezclados en diversas combinaciones antes de combinarlos entre sí. Por ejemplo, se pueden mezclar entre sí el poliglicol y el mineral de arcilla antes de combinarlos con el resto de los componentes. De forma similar, se puede combinar el PAF con algunos de los componentes antes de combinarlo con el resto de los componentes. Por lo tanto, son posibles una variedad de esquemas de mezcla ordenados.

En realizaciones en las que se prepara una formulación efervescente, se puede preparar la mezcla mezclando primeramente (v.g., granulación con fusión en caliente) el componente ácido del sistema efervescente con el poliglicol para formar una pluralidad de partículas de componente ácido revestidas de poliglicol. A continuación, se puede mezclar la pluralidad de partículas de ácido revestidas con poliglicol con el mineral de arcilla para formar una pluralidad de partículas revestidas con mineral de arcilla/poliglicol. Finalmente, se puede mezclar la pluralidad de partículas revestidas con mineral de arcilla/poliglicol con el resto de los componentes. El revestimiento de mineral de arcilla/poliglicol puede proteger al componente ácido del sistema efervescente de la humedad y/o del contacto prematuro con el componente básico del sistema efervescente (véase el Ejemplo 3 a continuación).

La mezcla que incluye los componentes de la composición puede ser formada mezclando, mezclando con rodillo, mezclando en tambor, mezclando con cizalladura, mezclando en seco, troceando, moliendo, granulando, granulando en seco (v.g., golpeando o por compactación con rodillo), granulando en húmedo (v.g., granulación en lecho fluido, granulación de alta cizalladura) y otras técnicas de mezcla conocidas en este campo.

(b) Formación de una unidad de dosificación sólida

El procedimiento incluye además la formación de la mezcla de la etapa (a) en una unidad de dosificación sólida. Se han descrito unidades de dosificación sólidas adecuadas anteriormente en la sección (1)(b). Los medios de formación de unidades de dosificación sólidas son bien conocidos en la técnica. En realizaciones ejemplares, la unidad de dosificación sólida puede ser una tableta. La tableta puede ser una tableta de compresión, una tableta moldeada, una tableta compactada o una tableta prensada. En una realización ejemplar, la tableta puede formarse por compresión directa. La forma de la tableta puede variar. Como formas de tableta no limitativas, se incluyen la redonda, la oval, la rectangular y la triangular. El tamaño y la masa de la tableta pueden variar. En diversas realizaciones, la masa de la tableta puede variar de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1.000 mg.

(c) Calentamiento de la unidad de dosificación sólida

La etapa final del procedimiento consiste en calentar la unidad de dosificación sólida para obtener la forma de dosificación sólida. Esta etapa de calentamiento seca y cura la unidad de dosificación sólida, donde la forma de dosificación sólida curada puede tener propiedades o características mejoradas en relación a una unidad de dosificación sólida no curada. Por ejemplo, la etapa de calentamiento elimina agua de la unidad de dosificación sólida, por lo que protege al sistema efervescente de la forma de dosificación sólida de una efervescencia prematura. La etapa de calentamiento puede plastificar el/los polímero(s) hidrosoluble(s) de bajo peso molecular y/o fundir el poliglicol, formando así una forma de dosificación sólida de matriz porosa que tiene una mayor resistencia al machacado/pulverización, así como una más rápida liberación del PAF.

En general, la unidad de dosificación sólida es calentada a una temperatura inferior a aproximadamente 90°C. En diversas realizaciones, la unidad de dosificación sólida puede ser calentada a una temperatura de aproximadamente 30°C a aproximadamente 35°C, de aproximadamente 35°C a aproximadamente 40°C, de aproximadamente 40°C a aproximadamente 45°C, de aproximadamente 45°C a aproximadamente 50°C, de aproximadamente 50°C a aproximadamente 55°C, de aproximadamente 55°C a aproximadamente 60°C, de aproximadamente 60°C a aproximadamente 65°C, de aproximadamente 65°C a aproximadamente 70°C, de aproximadamente 70°C a aproximadamente 75°C, de aproximadamente 75°C a aproximadamente 80°C, de aproximadamente 80°C a aproximadamente 85°C o de aproximadamente 85°C a aproximadamente 90°C. En realizaciones ejemplares, la temperatura de calentamiento puede variar de aproximadamente 50°C a aproximadamente 80°C.

La duración de la etapa de calentamiento puede variar, y variará, dependiendo de los componentes de la composición. La duración de la etapa de calentamiento puede variar de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 10 horas. En general, cuanto mayor sea la temperatura, más corta será la duración del tiempo. En una realización ejemplar, la unidad de dosificación sólida puede ser calentada hasta una temperatura de aproximadamente 60°C a aproximadamente 80°C durante un período de tiempo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 2 horas.

Ejemplos

Se incluyen los siguientes ejemplos para ilustrar, aunque no limitar, las composiciones farmacéuticas reivindicadas y los procedimientos para prepararlas.

Ejemplo 1: Formulaciones de ensayo

Se prepararon dos formulaciones no efervescentes (1, 2) y dos formulaciones efervescentes (3, 4) y se estudiaron en cuanto al comportamiento de disolución de liberación inmediata y a las propiedades disuasorias del abuso (o de resistencia a la manipulación).

Los componentes enumerados para cada formulación fueron mezclados en seco, comprimidos directamente en tabletas usando una prensa de mano de una sola estación (Natoli Engineering, St. Charles, MO) y una fuerza de compresión de 425-475 unidades, y curados a 60-80°C durante 1-2 h.

Se midió la disolución *in vitro* de oxicodona a partir de las tabletas en 500 ml de tampón fosfato o agua usando un Aparato USP 2 (paletas) con una velocidad de paleta de 50 rpm y una temperatura de 37°C. Se pusieron las tabletas en hundidores para evitar la flotación. Se recogieron muestras a los 15, 30 y 45 min y se analizaron por HPLC en cuanto al clorhidrato de oxicodona.

Se estudió la resistencia a la manipulación sometiendo las tabletas a pruebas de trituración y molienda. Para la prueba de trituración, se puso una tableta entre dos bandejas de muestras de aluminio y se golpeó diez veces para machacar la tableta en una delgada torta. Se desmenuzó entonces manualmente la tableta aplanada (se observó si el material era céreo y/o pegajoso y cómo de fácil era romper la tableta en fragmentos más pequeños). Se pusieron entonces las migas en un mortero de porcelana y se trituraron (se monitorizó el material en cuanto a pulverización, peladura, formación de copos y/o adherencia). Sólo se realizó molienda sobre tabletas que muestran resultados positivos para la prueba de trituración. Para la prueba de molienda, se puso una tableta en un medidor de dureza (Dr. Schleuniger Pharmatron, Manchester, NH; Modelo 6D) y se aplanó hasta obtener una torta. Se recogió la tableta aplanada y se puso en un molino analítico (IKA Laboratories; molino 10A) y se molió a intervalos de 1 minuto durante 1, 3, 6, 9 min. Se determinó el tamaño de partícula usando medios estándar.

La Tabla 1 presenta la composición de la formulación no efervescente 1. La Tabla 2 presenta los datos de disolución *in vitro*. Las pruebas de resistencia a la manipulación revelaron que las tabletas de la formulación 1 no podían ser pulverizadas, sino que formaban materiales escamosos céreos cuando se las sometía a trituración.

Tabla 1. Composición de la formulación no efervescente 1.	
Ingrediente	% (p/p) de la composición
Oxicodona	21
PEO 100.000 g/mol	20
Pluronic F68	35
Goma xantana	3
Bentonita sódica	10
F-Melt	10
Estearato de magnesio	1

Tabla 2. Disolución de la formulación 1.		
Tiempo	Agua (%)	Tampón fosfato (%)
15 min	53,5	49,9
30 min	79,4	82,5
45 min	87,5	97,8

La Tabla 3 presenta la composición de la formulación no efervescente 2. La Tabla 4 muestra que esta formulación cumplía claramente con el estándar para liberación inmediata (es decir, al menos un 70% liberado en 30 min o 45 min). Las pruebas de resistencia a la manipulación revelaron que las tabletas no podían ser pulverizadas, sino que formaban materiales escamosos céreos cuando se las sometía a machacamiento.

Tabla 3. Composición de la formulación no efervescente 2.	
Ingrediente	% (p/p) de la composición
Oxicodona	20
PEO 100.000 g/mol	26
Pluronic F68	9,5
Pluronic F127	9,5
Goma xantana	3
Bentonita sódica	16
Talco micronizado	5
Crospovidona XL-10	10
Estearato de magnesio	1

Tabla 4. Disolución de la formulación 2.		
Tiempo	Agua (%)	Tampón fosfato (%)
15 min	-	66,7
30 min	-	88,2
45 min	-	96,1

La Tabla 5 presenta la composición de la formulación efervescente 3, y la Tabla 6 muestra que esta formulación tenía una liberación inmediata. Las tabletas eran duras y plásticas. Cuando se molieron durante 9 min, el 66% de la tableta conservó un tamaño de partícula mayor de 500 micras.

Tabla 5. Composición de la formulación efervescente 3.	
Ingrediente	% (p/p) de la composición
Oxicodona	21

PEO 100.000 g/mol	20
Pluronic F68	19,25
Goma xantana	3
Bentonita sódica	10
Effersoda	13,75
Ácido cítrico	4
Ácido tartárico	8
Estearato de magnesio	1

Tabla 6. Disolución de la formulación 3.

Tiempo	Agua (%)	Tampón fosfato (%)
15 min	68,0	71,7
30 min	87,4	94,2
45 min	88,8	95,8

La Tabla 7 presenta la composición de la formulación efervescente 4, y la Tabla 8 presenta los datos de liberación *in vitro*. Las tabletas eran duras y plásticas y no podían ser pulverizadas, sino que formaban materiales escamosos céreos cuando se trituraban. Cuando se molieron durante 9 min, el 66% de la tableta conservaba un tamaño de partícula mayor de 500 micras.

Tabla 7. Composición de la formulación efervescente 4.

Ingrediente	% (p/p) de la composición
Oxicodona	21
PEO 100.000 g/mol	30
Pluronic F68	10
Goma xantana	3
Bentonita sódica	15
Bicarbonato de sodio	10,58
Ácido tartárico	9,42
Estearato de magnesio	1

Tabla 8. Disolución de la formulación 4.

Tiempo	Agua (%)	Tampón fosfato (%)
15 min	73,1	86,0
30 min	83,0	97,5
45 min	83,3	98,2

Ejemplo 2: Efecto de los componentes individuales sobre el rendimiento de las tabletas

Se analizó el rango de concentración efectiva de cada componente individual en las formulaciones no efervescentes y efervescentes. Se prepararon las formulaciones y se les dio forma de tabletas esencialmente como se ha detallado anteriormente en el Ejemplo 1. Se estudió la desintegración usando el aparato de disolución de paletas estándar detallado en el Ejemplo 1, excepto por monitorizar la desintegración a los 30 min. A los 30 min, se eliminó cualquier tableta que pudiera quedar del hundidor, se secó y se pesó en una balanza estándar para determinar cuánto quedaba de la tableta. Si la tableta se había desintegrado por completo antes de la marca de los 30 min, se registró el tiempo hasta la completa desintegración en su lugar. Se monitorizó la resistencia a la manipulación usando las pruebas de trituración y molienda detalladas anteriormente en el Ejemplo 1. Se usó la siguiente escala para clasificar la resistencia a la manipulación (0 = poca o ninguna resistencia, 6 = excelente resistencia a la manipulación):

- 0 - Las tabletas mostraron problemas de procesamiento, tales como picado y decapado.
- 1 - La tableta es desmenuzable o quebradiza y puede ser pulverizada completa o parcialmente.
- 2 - La tableta es desmenuzable, pero forma copos cuando se intenta pulverizarla.
- 3 - La tableta es desmenuzable, pero forma copos céreos y/o pegajosos cuando se intenta pulverizarla.
- 4 - La tableta no es desmenuzable, pero se rompe en grandes copos cuando se intenta pulverizarla.
- 5 - La tableta es plástica y no se rompe por trituración.
- 6 - La tableta es plástica y no se rompe por trituración y no se pulveriza por molienda.

A continuación se muestran los resultados en las Tablas 9-16. Los resultados van entre corchetes según los rangos de porcentajes. Las abreviaturas usadas en las tablas son: T&B (porcentaje combinado de talco y bentonita), GX (goma xantana), AC (ácido cítrico), Man (manitol), SB (sorbitol/glicerol coprocesados), AS (alginato de sodio), rem. (remanente), RM (resistencia a la manipulación).

Polyox (PEO) 100.000 g/mol. Se prepararon formulaciones que contenían un 0-66% (p/p) de Polyox 100.000 g/mol. Las Tablas 9 y 10 muestran los resultados para formulaciones no efervescentes y efervescentes, respectivamente. Estos estudios revelaron que Polyox 100.000 g/mol proporcionaba dureza y plasticidad a las tabletas.

Tabla 9. Efecto de diversas concentraciones de Polyox sobre formulaciones no efervescentes.					
Rango de Polyox	Resistencia a la manipulación		Desintegración		
	Clasificación de RM	Excepciones	Cantidad aproximada remanente	Excepciones	% de disolución en agua a los 30 min
50%	5	>3% GX y/o >5% talco y/o >5% bentonita sódica causaron un inadecuado rendimiento de RM	>50%	30% rem. si 50% Polyox con 5% talco y 10% bentonita (propiedades de RM insuficientes)	No estudiado
≥40%	3	Todas las muestras estudiadas en este rango contenían altos niveles de T&B. 3 muestras con/sin T&B tenían mejores propiedades de RM	Mayormente >50%	Sin AC, sin man, ≥7,5% bentonita - <16% rem. (propiedades de RM insuficientes)	50 - 65%
≥35%	3	Todas las muestras estudiadas en este rango contenían altos niveles de T&B. La ausencia de talco o de bentonita o de AC o de Man dieron lugar a un mejor rendimiento de RM	>30%	Sólo se usó F68. Sin F127	50%
≥30%	4	La incorporación de más de un 6% GX, y/o >1% AC, y/o contenía Pululano, y/o contenía SB, y/o contenía man, y/o contenía AS causa un rendimiento RM más pobre	Mayormente >25%	42% F68, sin F127, 0% T&B (buenas propiedades de RM) 38% F68, sin F127, 5% bentonita. (Propiedades de RM insuficientes) Alto contenido en T&B (5/13,5%) (Propiedades de RM insuficientes)	75 - 85%
≥20%	2	Sin F-Melt en combinación con alto contenido en T&B y/o c/ GX malla 200, o	Mayormente 20% <rem. <30%	35% F68, sin F127, sin talco, 5% F-Melt (buenas propiedades de	75 - 80%

		Pululano o AC, y/o T&B $\geq 20\%$ da lugar a peores propiedades de RM		RM) 32% F68, sin F127, sin talco, 19% bentonita (buenas propiedades de RM) 33% F68, sin F127, sin talco, 10% F-Melt (buenas propiedades de RM)	
< 20%	0, 1 ó 2	Sin excepciones	No estudiado	Ninguna	No estudiado
0%	1	Sin excepciones	> 60%	Ninguna	No estudiado

Tabla 10. Efecto de diversas concentraciones de Polyox sobre formulaciones efervescentes.

Rango de Polyox	Resistencia a la manipulación		Desintegración		
	Clasificación de RM	Excepciones/explicaciones	Cantidad aproximada remanente	Excepciones	% de disolución en agua a los 30 min
$\geq 40\%$	5	Sin excepciones	No estudiado	N/E	50 - 65%
$\geq 30\%$	3,4	3 para muestras que no contienen AC y/o con <32% Polyox	Desintegración rápida si se usan al menos un 20% de materiales efervescentes	Ninguna	40 - 50% para bajos niveles efervescentes, >80% para altos niveles efervescentes
$\geq 20\%$	2,4	2 para muestras que no contienen AC	Desintegración rápida si se usan al menos un 20% de materiales efervescentes	Bajos niveles efervescentes no estudiados	>87%

Pluronic. Se prepararon formulaciones en las que la concentración total de Pluronic variaba del 0 al 46% (p/p). Las Tablas 11 y 12 presentan los datos de la resistencia a la manipulación y de la desintegración para formulaciones no efervescentes y efervescentes, respectivamente. Pluronic proporcionaba propiedades ceras a las tabletas y ayudaba a la formación de la dispersión de partículas no filtrable. Se vio que la desintegración y la disolución eran altamente dependientes de la elección del Pluronic (es decir, que los Pluronic estudiados tenían el siguiente orden, del más lento al más rápido: F127 < F108 < F87 $\leq$ F68). Se vio que niveles de Pluronic por debajo del 10% afectaban negativamente a la fuerza de la suspensión de partículas.

Tabla 11. Efecto de diversas concentraciones de Pluronic sobre formulaciones no efervescentes.

Rango de Pluronic	Resistencia a la manipulación		Desintegración		
	Clasificación de RM	Explicaciones	Cantidad aproximada remanente después de 30 min	Excepciones/explicaciones	% de disolución en agua a los 30 min
$\geq 34\%$ F68 sólo	3 -4	Altos niveles de Pluronic mejoran las propiedades ceras de las tabletas. Altos niveles de Polyox son, sin embargo, necesarios para proporcionar	10%	Ninguna	80 - 85%

		plasticidad suficiente			
	1 - 2	Las muestras que contienen AC, Pululano, GX Malla 200 o >3% GX Malla 60 o $\geq 20\%$ bentonita son más quebradizas	13%	Las muestras que contienen >25% bentonita y >4% GX se desintegraban más lentamente	45 - 75%
$\geq 30\%$ F68 sólo	4	Ninguna	10 - 33%	Ninguna	75 - 80%
	0, 2	Las muestras que contenían AC, Pululano, GX malla 200 o >3% GX malla 60 o $\geq 20\%$ bentonita son más quebradizas	15 - 20%	Ninguna	65 - 80%
$\geq 20\%$	3	Ninguna	33 - 50% o 20%	33 - 50% para muestras con F68:F127 1:1, 20% para muestras con sólo F68	50 - 60% (sólo muestras con F68)
	0, 2	F68 sólo. Las muestras con clasificación de 0 contenían 19% bentonita y AC	No estudiado	N/E	No estudiado (desintegración demasiado lenta)
$\geq 10\%$ F127:F68 1:1	4 - 5	Ninguna	80%	Muestras que no contenían T&B	No estudiado (desintegración demasiado lenta)
			20 - 60%	Muestras que contenían talco y/o bentonita	
	0, 1	Clasificación 0 - 10-15% talco clasificación 1 - T&B > 15% o contenía AC	5 - 50%	50% para muestras que contenían sales de Na	50 - 90%
<10%	5	Todas las formulaciones contenían >50% Polyox y 3% AC y $\leq 5\%$ bentonita	>60%	Ninguna	No estudiado
0%	4	Las formulaciones tenían cerca de 30% bentonita	No extensamente estudiado	Ninguna	50%

Tabla 12. Efecto de diversas concentraciones de Pluronic sobre formulaciones efervescentes.

Rango de Pluronic	Resistencia a la manipulación		Desintegración		
	Clasificación de RM	Explicaciones	Cantidad aproximada remanente después de 30 min	Excepciones/explicaciones	% de disolución en agua a los 30 min
$\geq 20\%$	5	Contenía 20 - 40% Polyox	15 - 20%	Contenía >20% materiales efervescentes	No estudiado

			33%	Contenía <10% materiales efervescentes	50%
≥15%	5	Contenía 20 - 40% Polyox	0%	Contenía >25% materiales efervescentes	>85%
			30%	Contenía <10% materiales efervescentes	50%
≥10%	4 - 6	Contenía 25 - 50% Polyox. Muestra con una clasificación de 6 contenía 10% F68, 35% Polyox, 20% materiales efervescentes	0%	Contenía >25% materiales efervescentes	>80%
			15 - 30%	Contenía ≤20% materiales efervescentes o contenía >25% materiales efervescentes, pero usa F127 en lugar de F68	50 - 75%
<10%	5 - 6	Contenía 30 - 36% Polyox	0 - 15%	Ninguna	80 - 85%

Goma xantana. El rango de la prueba de concentración era de 0-12% (p/p) en las formulaciones. La Tabla 14 presenta los resultados de las formulaciones no efervescentes. Se vio que concentraciones mayores de goma xantana incorporadas a las formulaciones daban como resultado suspensiones más fuertes con mayores propiedades disuasorias del abuso. Se necesitó un mínimo de un 3% (p/p) en la formulación. Sin embargo, el nivel de goma xantana guardaba una correlación inversa con el índice de desintegración y de disolución a niveles >3%.

5

Tabla 13. Efecto de diversas concentraciones de goma xantana sobre formulaciones no efervescentes.					
Rango de GX	Resistencia a la manipulación		Desintegración		
	Clasificación de RM	Explicaciones	Cantidad aproximada remanente después de 30 min	Excepciones/explicaciones	% de disolución en agua a los 30 min
>6%	1 - 2	La GX a niveles elevados aumenta la fragilidad de las tabletas	50 - 70%	Ninguna	No estudiado
6%	5	Contenía >30% Polyox y 5% AC y nada de bentonita y talco	80%	1 muestra que contenía 32% F68 y 10% bentonita alcanzó 20% rem.	No estudiado
	1	Contenía 10 - 15% talco o bentonita	30 - 50%	Muestras que contenían 10% bentonita, 30% F68, sin talco	
>3%	3	En general contenía >30% F68 y Polyox y no más de 10% bentonita	15 - 30%	Ninguna	75 - 85%
	2	Contenía 30 - 45% F68 y 19 - 20% bentonita	30 - 60%	Ninguna	50%

0 - 3%	Varía	Rendimiento de RM independiente de niveles de GX $\leq 3\%$	Varía	La desintegración y la disolución están regidas por otros componentes a niveles de GX $\leq 3\%$	40 - 92%
--------	-------	---	-------	--	----------

Para formulaciones efervescentes, se mantuvieron constantes los niveles de goma xantana al 3% (p/p) con dos excepciones del 6%. Se vio que se podía usar un 6%, ya que altos niveles de Polyox permitían la incorporación de una mayor cantidad de materiales, tales como la goma xantana, para compensar la fragilidad de la goma xantana. Estas formulaciones, sin embargo, mostraban una disolución insuficiente, incluso con un 20% de materiales efervescentes (v.g., 73% en 30 min).

Talco micronizado. El rango de la prueba de concentración era del 0 -18% (p/p) en las formulaciones. La Tabla 14 presenta los datos de la resistencia a la manipulación y de la desintegración para formulaciones no efervescentes. El talco funcionaba como deslizante y reducía los problemas de procesado debidos a los Pluronicos. El talco también mejoraba el tiempo de desintegración de las tabletas, pero a altos niveles tenía un impacto negativo sobre las propiedades de RM.

Tabla 14. Efecto de diversas concentraciones de talco micronizado sobre formulaciones no efervescentes.

Rango de talco	Resistencia a la manipulación		Desintegración		
	Clasificación de RM	Explicaciones	Cantidad aproximada remanente después de 30 min	Excepciones/explicaciones	% de disolución en agua a los 30 min
$\geq 15\%$	2	Altos niveles de talco imparten fragilidad	15 - 60%	Conseguido un 15% usando un 30% F68 y un 23% Polyox con un 18% talco	No estudiado
$\geq 10\%$	3	Contenía al menos un 29%	30 - 50%	Ninguna	75%
		Polyox y $\leq 20\%$ de F127:F68 1:1			
	2	O bien contenía AC y Man o bien tenía $<30\%$ Polyox y $>15\%$ de F127:F68 1:1	30 - 50%	Las muestras que también contenían 5-15% bentonita y $<28\%$ Polyox tenían 0 - 20% rem. a los 30 min	No estudiado
$\geq 5\%$	4	Contenía $>50\%$ Polyox y 3% AC y 5-10% Pluronicos o 23 - 33% Polyox y 23% Pluronicos y sin AC	50 - 75%	Las muestras que contenían 23 - 33% Polyox tenían 20 - 30% rem.	No estudiado
	2	Las muestras también contenían 5-18% bentonita o $>3\%$ GX	30 - 60%	Contenían 3-5% AC y 5-10% Man	40-75%
			0 - 20%	No contenían AC o Man	65 - 92%
0 - 5%	Varía	La RM no resultaba marcadamente afectada por el propio talco en este rango	0 - 80%	El talco no provocaba desintegración significativamente en este rango	50-85%

Sólo se investigó un nivel de talco del 5% en tabletas efervescentes. En estas formulaciones, los niveles de Polyox eran del 25 - 35% y los materiales efervescentes estaban presentes a $>40\%$. Se clasificó el rendimiento de la RM para estas tabletas en 4 - 5, alcanzándose la desintegración completa a los 30 min.

- 5 Bentonita sódica. El rango de concentración estudiado era del 0-32% (p/p). Las Tablas 15 y 16 presentan los datos de la resistencia a la manipulación y de la desintegración para formulaciones no efervescentes y efervescentes, respectivamente. La bentonita sódica funcionaba de algún modo como deslizante, mejorando el flujo de polvo en las mezclas a granel. Debido a su naturaleza de hinchamiento en múltiples veces su volumen seco en agua, también mejoraba el tiempo de desintegración de las tabletas. A altos niveles, sin embargo, tenía un impacto negativo sobre las propiedades de la RM.

Tabla 15. Efecto de diversas concentraciones de bentonita sódica sobre formulaciones no efervescentes.

Rango de bentonita	Resistencia a la manipulación		Desintegración		
	Clasificación de RM	Explicaciones	Cantidad aproximada remanente después de 30 min	Excepciones/explicaciones	% de disolución en agua a los 30 min
≥20%	0,2	Altos niveles de bentonita imparten fragilidad a las tabletas	No estudiado	Tabletas poco intactas hicieron que las pruebas de desintegración y disolución no fueran valiosas	No estudiado
≥15%	2	Todas las muestras contenían 15% Bentonita y 18 - 23% Pluronicos o 19% bentonita y 32% Pluronicos	20 - 50%	Ninguna	75%
	1, 3	1 - Muestras que contenían <30% Pluronicos 3 - Muestras que contenían >30% Pluronicos	0 - 33%	Las muestras que contenían >3% GX eran más lentas (66%)	45 - 80%
≥10%	3 - 4	Menos quebradiza, sin desmenuzamiento	6 - 33%	La desintegración y la disolución estaban ampliamente regidas por otros excipientes	50 - 80%
≥5%	3 - 5	Menos quebradiza, sin desmenuzamiento excepto para muestras con talco >5%	20 - 60%	Las tabletas con talco >5% funcionaban mejor (15% rem)	50 - 75% (no estudiado extensamente)
0%	4 - 5	En general, buenas propiedades de RM. Contenían 45 - 50% Polyox, excepto una muestra con 32% Polyox y 42% Pluronicos	30 - 80%	Un alto contenido en Polyox causa una desintegración lenta	85% (excepción descrita en las explicaciones de la RM)

Tabla 16. Efecto de diversas concentraciones de bentonita sódica sobre formulaciones efervescentes.

Rango de bentonita	Resistencia a la manipulación		Desintegración		
	Clasificación de RM	Explicaciones	Cantidad aproximada remanente después de 30 min	Excepciones/explicaciones	% de disolución en agua a los 30 min
>10%	5	Las muestras contenían ≥30% Polyox y ≤10%	0 - 80%	El tiempo de desintegración era altamente dependiente de	83% para muestras 20%

		F68		los niveles de materiales efervescentes	materiales efervescentes
10%	5	Las muestras con >30% Polyox tenían propiedades plásticas. Las muestras con <30% Polyox contenían ≥4% AC	0 - 20%	Las muestras con sólo AC y sin TA o con Polyox >34% mostraban una desintegración más lenta	87% para una muestra con TA:AC 2:1 y 20% Polyox y 20% F68
	4	Sólo contenía TA (sin AC)	0 - 33%	La desintegración y la disolución están principalmente regidas por los niveles de materiales efervescentes	50 - 85%
<10%	5	Todas las muestras contenían 25 - 50% Polyox y ≤10% Pluronic	0 - 40%	La desintegración y la disolución están principalmente regidas por	65 - 85%
				los niveles de materiales efervescentes	

Ejemplo 3: Estabilización de los componentes efervescentes

5 Las formulaciones efervescentes son susceptibles de una efervescencia prematura en condiciones de humedad elevada. Dichas formulaciones pueden tener una vida de anaquel reducida y una menor estabilidad. El siguiente ejemplo detalla un procedimiento para revestir el componente ácido de un sistema efervescente con objeto de reducir la sensibilidad a la humedad y de disminuir la probabilidad de una efervescencia prematura.

10 Se granuló por fusión en caliente ácido L-(+)-tartárico con Kollifor P 407 (Pluronic F127). Se mezclaron los materiales en una granuladora con camisa de agua hasta que la temperatura del producto alcanzó 60°C. Se retiró entonces el material del recipiente de granulación y se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, en cuyo punto se cribó a través de un tamiz de malla 20 para romper cualquier aglomerado. La FIG. 1A presenta una imagen MEB de las partículas de ácido L-(+)-tartárico y la FIG. 1B presenta una imagen similar de partículas de ácido tartárico que están uniformemente revestidas con Pluronic F127. El revestimiento parece tener algunas fracturas, probablemente debidas a la ruptura de aglomerados durante el proceso de criba.

15 Se mezclaron entonces las partículas de ácido tartárico revestidas con Pluronic con talco, que se adhiere a la superficie de las partículas. La FIG. 1C presenta una imagen MEB de las partículas revestidas de talco. El mapa elemental de las partículas revestidas reveló que la mayoría de las superficies de las partículas estaban cubiertas de talco, con superficies revestidas de Pluronic-F127 visibles limitadas (véase la FIG. 2).

20 El revestimiento de Pluronic F127-talco formó una barrera frente a la humedad sobre las partículas de ácido tartárico, evitando la interacción del ácido tartárico con el agua y el bicarbonato de sodio. Estudios de sorción dinámica de vapor (DVS) revelaron que las tabletas que contenían las partículas de ácido tartárico revestidas tenían menos sensibilidad a la humedad que las tabletas que contenían ácido tartárico regular. Los datos de DVS son presentados en la Tabla 17. El aumento de peso indica sorción de humedad por la tableta, y la pérdida de peso indica la aparición de la reacción efervescente que pone en compromiso la estabilidad. Estos resultados muestran que el uso del ácido tartárico revestido permitía que se produjese una mayor sorción de humedad sin que se iniciara inmediatamente una efervescencia. Incluso cuando se inició una pérdida de peso en la formulación que contenía el ácido tartárico revestido con Pluronic, la pérdida de peso era más lenta que en la formulación con ácido tartárico regular. Estos datos indican que las formulaciones que contienen partículas de ácido tartárico revestidas tenían reacciones efervescentes más lentas durante el almacenamiento de las tabletas y que el revestimiento proporcionaba una mayor protección frente a la humedad.

Tabla 17. Resultados de la sorción dinámica de vapor.

Condición	Ácido tartárico regular y bicarbonato de sodio	Ácido tartárico revestido y bicarbonato de sodio
40°C, 50% HR	1,3% de aumento de peso total a lo largo de 50 h	1,2% de aumento de peso a lo largo de 36 h
40°C, 60% HR	2,3% de aumento de peso total, seguido de 3,5% de pérdida de peso total a lo largo de 40 h	2,4% de aumento de peso a lo largo de 11,4 h
40°C, 67% HR	0,8% de aumento de peso total, seguido de 3,4% de pérdida de peso a lo largo de 17 h	3,5% de aumento de peso, seguido de 2% de pérdida de peso a lo largo de 67 h

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica que incluye al menos un principio activo farmacéutico (PAF) que tiene un potencial para el abuso o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al menos un polímero hidrosoluble de bajo peso molecular que tiene un peso molecular de no más de 300.000 daltons, al menos un políglicol, al menos un polisacárido, al menos un mineral de arcilla y, eventualmente, un sistema efervescente, donde la composición farmacéutica es una forma de dosificación sólida oral.
- 10 2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, donde el polímero hidrosoluble de bajo peso molecular es seleccionado entre un óxido de polialquileño, un éter de celulosa, un alcohol poliolefinico, una polivinillactama, un ácido policarboxílico y sus combinaciones, y el polímero hidrosoluble de bajo peso molecular está presente en una cantidad del 5% al 60% en peso de la composición farmacéutica.
- 15 3. La composición farmacéutica de cualquiera de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde el políglicol es seleccionado entre un copolímero de etilenglicol y propilenglicol, un polietilenglicol, un polipropilenglicol y sus combinaciones, y el políglicol está presente en una cantidad del 5% al 50% en peso de la composición farmacéutica.
- 20 4. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el polisacárido es una goma seleccionada entre goma xantana, goma de acacia, goma de diutano, goma de gelano, goma de guar, goma de fenogreco, goma de algarroba, pululano, goma de welano y sus combinaciones, y el polisacárido está presente en una cantidad del 1% al 10% en peso de la composición farmacéutica.
- 25 5. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el mineral de arcilla es seleccionado entre una bentonita, talco y sus combinaciones, y el mineral de arcilla está presente en una cantidad del 1% al 30% en peso de la composición farmacéutica.
- 30 6. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el sistema efervescente incluye a) un componente ácido seleccionado entre un ácido orgánico, un ácido inorgánico y sus combinaciones, y b) un componente básico seleccionado entre un bicarbonato de metal alcalino, un bicarbonato de metal alcalinotérreo, un carbonato de metal alcalino, un carbonato orgánico y sus combinaciones, y, cuando el sistema efervescente está presente en la composición farmacéutica, está presente en una cantidad del 5% al 70% en peso de la composición farmacéutica.
- 35 7. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el PAF es un opioide o una combinación de un opioide y un analgésico no opioide, y el opioide es seleccionado entre oxicodona, oximorfona, hidrocodona, hidromorfona, codeína y morfina.
- 40 8. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que además incluye un lubricante y, eventualmente, un superdesintegrante.
9. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde la composición farmacéutica libera al menos un 70% del PAF en 45 minutos cuando se mide usando un procedimiento de liberación *in vitro* aprobado por la USP.
- 45 10. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde, cuando la composición farmacéutica es molida durante 9 minutos para formar partículas, más de un 30% de las partículas tienen un diámetro medio de más de 250 micras.
- 50 11. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde se forma un gel viscoso y/o una dispersión coloidal cuando la composición farmacéutica contacta con un pequeño volumen de un solvente acuoso.
- 55 12. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde el polímero hidrosoluble de bajo peso molecular es un óxido de polietileno que tiene un peso molecular de 100.000 daltons y está presente en una cantidad del 20% al 50% en peso de la composición farmacéutica; el políglicol es un copolímero de etilenglicol y propilenglicol y está presente en una cantidad del 10% al 45% en peso de la composición farmacéutica; el polisacárido es goma xantana y está presente en una cantidad del 2% al 6% en peso de la composición farmacéutica; el mineral de arcilla es bentonita sódica o una combinación de bentonita sódica y talco y está presente en una cantidad del 5% al 25% en peso de la composición farmacéutica; y el PAF es un opioide seleccionado entre oxicodona, oximorfona, hidrocodona, hidromorfona, codeína y morfina.
- 60 13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, que además incluye el sistema efervescente eventual que incluye a) un componente ácido seleccionado entre un ácido orgánico, un ácido inorgánico y sus combinaciones, y

b) un componente básico seleccionado entre un bicarbonato de metal alcalino, un bicarbonato de metal alcalinotérreo, un carbonato de metal alcalino, un carbonato orgánico y sus combinaciones, y el sistema efervescente está presente en una cantidad del 15% al 50% en peso de la composición farmacéutica.

5 14. Un procedimiento para preparar una forma de dosificación sólida oral de la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde el procedimiento consiste en:

10 a) formar una mezcla que incluye el al menos un principio activo farmacéutico (PAF) que tiene un potencial para el abuso o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el al menos un polímero hidrosoluble de bajo peso molecular que tiene un peso molecular de no más de 300.000 daltons, el al menos un poliglicol, el al menos un polisacárido, el al menos un mineral de arcilla y el sistema efervescente eventual;

b) formar la mezcla en una unidad de dosificación sólida; y

c) calentar la unidad de dosificación sólida para obtener la forma de dosificación sólida oral.

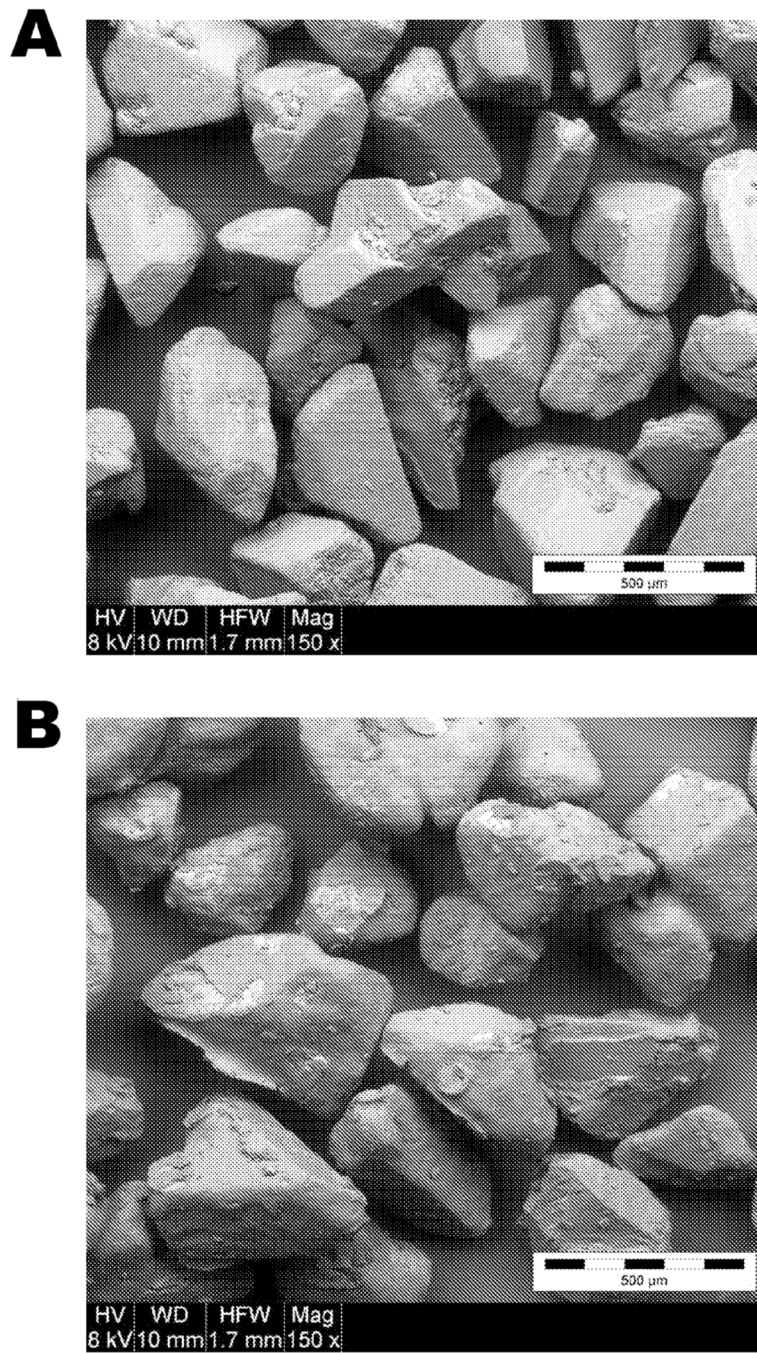


FIG. 1

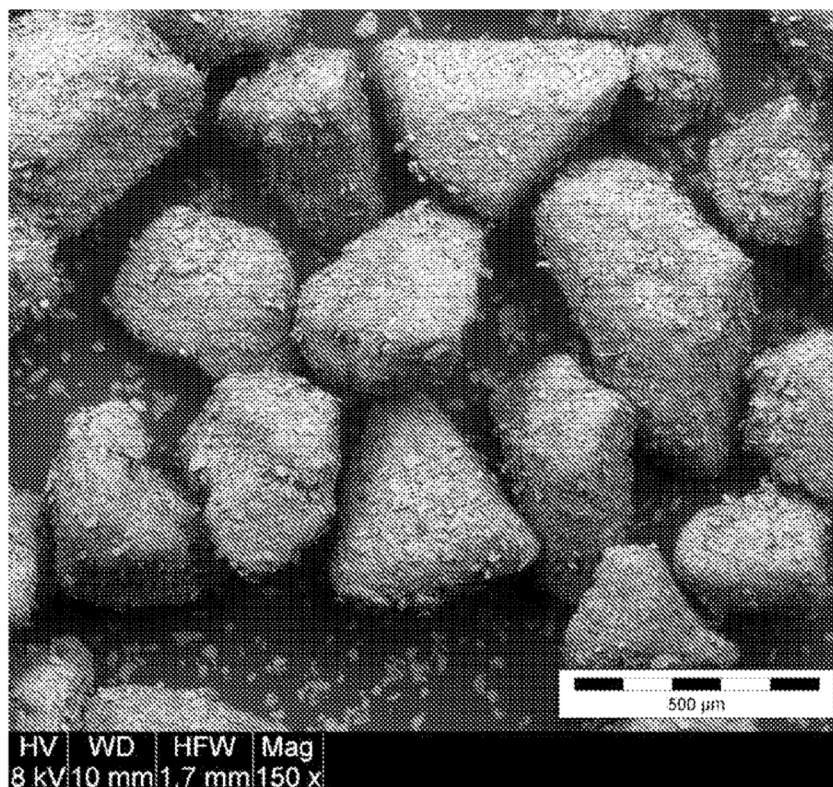
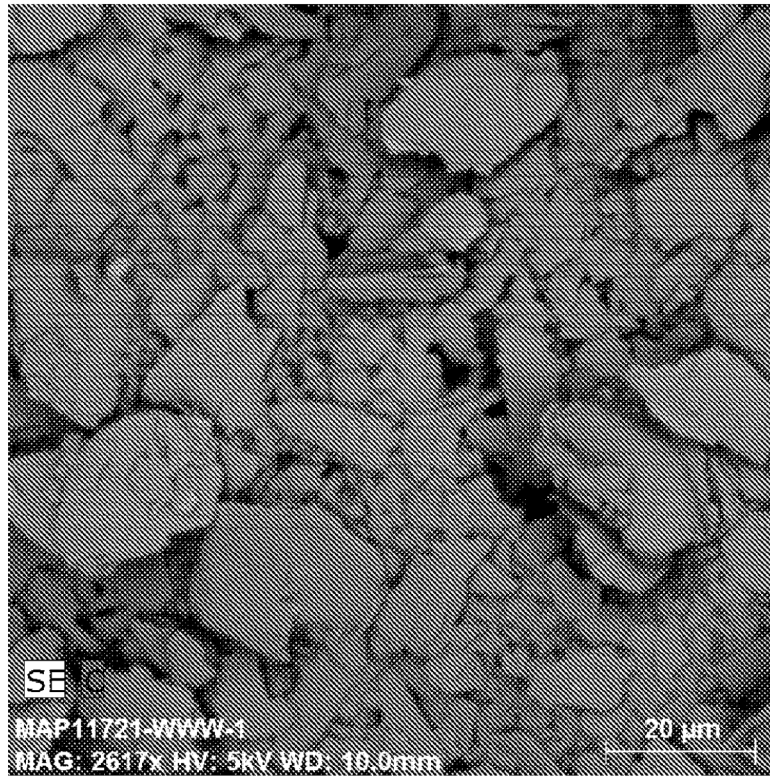


FIG. 1C

A



B

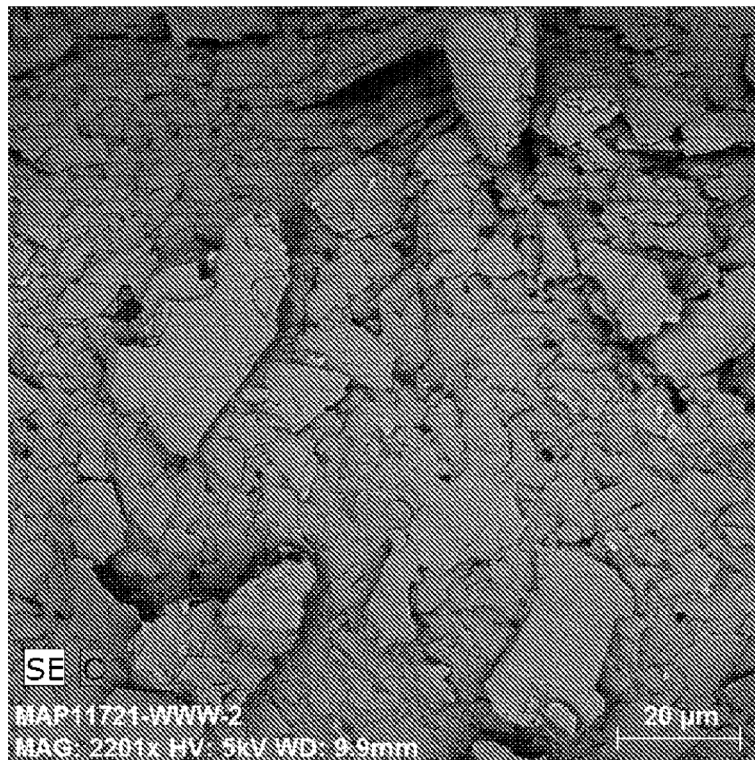


FIG. 2