

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 653 568**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/14** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.06.2005 PCT/US2005/020588**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.12.2005 WO05123039**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.06.2005 E 05759527 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.10.2017 EP 1765292**

54 Título: **Formulaciones de fármacos para la prevención del abuso**

30 Prioridad:

**12.06.2004 US 579191 P**

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

**07.02.2018**

73 Titular/es:

**COLLEGIUM PHARMACEUTICAL, INC. (100.0%)  
400 HIGHLAND CORPORATE DRIVE  
CUMBERLAND, RI 02864, US**

72 Inventor/es:

**HIRSH, JANE;  
FLEMING, ALISON, B.;  
RARIY, ROMAN, V. y  
KLIBANOV, ALEXANDER, M.**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 653 568 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Formulaciones de fármacos para la prevención del abuso

5 **Campo de la invención**

La presente invención está generalmente en el campo de las composiciones farmacéuticas, específicamente composiciones diseñadas para reducir el potencial de administración inadecuada de fármacos sujetos a abuso.

10 **Antecedentes de la invención**

La oxycodona, la morfina y otros analgésicos opioides son medicamentos terapéuticamente útiles y efectivos, por ejemplo, como analgésicos, cuando se administran por vía oral. Desafortunadamente, también representan una amenaza grave para el abuso voluntario debido a su capacidad de alterar el estado de ánimo y / o causar una sensación de euforia. Las formulaciones de liberación sostenida actualmente disponibles de tales fármacos, que contienen una cantidad relativamente grande de fármaco destinado a liberarse de la formulación durante un período de tiempo prolongado, son particularmente atractivas para los individuos que abusan, ya que el recubrimiento de liberación sostenida puede destruirse triturando o moliendo la formulación. El material triturado ya no controla la liberación del fármaco. Dependiendo del fármaco, los individuos que abusan pueden (1) inhalar el material, (2) tragar el material o (3) disolver el material en agua, y, luego, inyectarlo por vía intravenosa. La dosis de fármaco contenida en la formulación se absorbe así inmediatamente a través de la mucosa nasal o GI (para inhalar o tragar, respectivamente) o se administra por vía sistémica en un bolo a través del sistema circulatorio (para inyección intravenosa). Estos métodos de abuso dan como resultado la rápida biodisponibilidad de dosis relativamente altas del fármaco, de modo que proporcionan al individuo que abusa un "dando al abusador un "subidón". Dado que los métodos relativamente simples (trituration, molienda, masticación y / o disolución en agua) se pueden utilizar para transformar tales formulaciones en una forma abusable, prácticamente no disuaden a un posible individuo abusador.

Por ejemplo, la FDA recientemente reforzó las secciones de advertencias y precauciones en la ficha técnica de los comprimidos de OxyContin. RTM. (liberación controlada de oxycodona HCl), un medicamento narcótico aprobado para el tratamiento del dolor moderado a intenso, debido a informes continuos de abuso y desviación. OxyContin. RTM. contiene oxycodona HCl (disponible en concentraciones de 10, 20, 40 y 80 mg), un agonista opioide con un potencial de adicción similar al de la morfina. Los agonistas opiáceos son sustancias que actúan uniéndose a proteínas específicas llamadas receptores opioides, que se encuentran en el cerebro, la médula espinal y el tracto gastrointestinal. Cuando estos fármacos se unen a ciertos receptores opioides en el cerebro y la médula espinal, pueden bloquear eficazmente la transmisión de mensajes de dolor al cerebro. OxyContin. R<sup>TM</sup> se suministra en una forma de dosificación de liberación controlada y está destinado a proporcionar hasta 12 horas de alivio del dolor moderado a intenso. La advertencia específica que el comprimido debe tomarse entero y solo por vía oral. Cuando el comprimido se mastica o se tritura y se traga su contenido, se inhala por las fosas nasales o se disuelve y, después, se inyecta por vía intravenosa, el mecanismo de liberación controlada se destruye y una dosis potencialmente mortal de oxycodona se vuelve biodisponible.

En los últimos años, ha habido numerosos informes de desviación y abuso de oxycodona en varios estados. Por ejemplo, la Oficina de Control de Desviación de la DEA informó sobre 700 robos de OxyContin. R<sup>TM</sup>. en EE. UU. entre enero de 2000 y junio de 2001. Algunos de estos casos denunciados se han asociado con consecuencias graves, incluida la muerte.

La oxycodona es una sustancia controlada en el Anexo II de la Ley de Sustancias Controladas (CSA), que es administrada por la Administración para el control de drogas (Drug Enforcement Administration (DEA)). A pesar del hecho de que el Anexo II proporciona la máxima cantidad de control posible bajo la CSA para productos farmacéuticos aprobados, en la práctica, es difícil para los organismos encargados de hacer cumplir la ley controlar la desviación o el uso indebido de recetas legítimas. Aunque el abuso, el mal uso y la desviación son problemas potenciales para todos los opiáceos, incluida la oxycodona, los opiáceos son una parte muy importante del arsenal médico para el tratamiento del dolor cuando se usan adecuadamente bajo la atenta supervisión de un médico.

Las formulaciones actualmente disponibles para tales fármacos están diseñadas para administración oral, pero no incluyen mecanismos para prevenir o retardar métodos de administración inapropiados tales como masticar, inyectar e inhalar. Esto representa un problema serio dado el gran número de recetas legítimas escritas en EE.UU.; por ejemplo, el uso médico de opioides en EE. UU. aumentó un 400 % entre 1996 y 2000. Los problemas con el abuso son significativos y duraderos, y los esfuerzos para diseñar nuevas formulaciones resistentes al abuso o disuasorias del abuso han sido en gran parte infructuosos. Las patentes de Estados Unidos n.º 3.980.766, 4.070.494 y 6.309.668 describen formulaciones diseñadas para evitar la inyección de composiciones destinadas a la administración oral. La patente de Estados Unidos N.º 3.980.766 describe la incorporación de un sólido ingerible que provoca un rápido aumento de la viscosidad tras la concentración de una solución acuosa del mismo. La patente de Estados Unidos N.º 4.070.494 describe la incorporación de un material gelificante en agua no tóxico en una cantidad suficiente para hacer que el fármaco sea resistente a la extracción acuosa. La patente de Estados Unidos N.º 6.309.668 describe un comprimido para administración oral que contiene dos o más capas que comprenden uno o más fármacos y uno o

más agentes gelificantes dentro de capas separadas de comprimido. El comprimido resultante forma un gel cuando se combina con el volumen de agua necesario para disolver el fármaco; esta formulación reduce así la extractabilidad del fármaco del comprimido. Debe observarse que aunque estas composiciones excluyen el abuso por inyección, este enfoque no evita el abuso por aplastamiento y deglución o inhalación de la formulación, que son métodos de abuso habitualmente asociados con OxyContin. RTM.

Las patentes de Estados Unidos 3.773.955 y 3.966.940 describen formulaciones que contienen una combinación de agonistas y antagonistas de opioides, en los que el antagonista no bloquea el efecto terapéutico cuando la mezcla se administra por vía oral, pero que no produce analgesia, euforia ni dependencia física cuando un individuo abusador lo administra por vía parenteral. La patente de los Estados Unidos N.º 4.457.933 describe un método para disminuir el potencial de abuso tanto oral como parenteral de agentes analgésicos fuertes combinando una dosis analgésica del agente analgésico con un antagonista, en relaciones específicas relativamente estrechas. Las patentes de Estados Unidos n.º 6.277.384, 6.375.957 y 6.475.494 describen formas de dosificación oral que incluyen una combinación de un agonista opioide activo por vía oral y un antagonista opioide activo por vía oral en una relación que, cuando se administra por vía oral, es analgésicamente eficaz pero que es aversivo en un sujeto físicamente dependiente. Si bien dicha formulación puede tener éxito a la hora de disuadir el abuso, también tiene el potencial de producir efectos adversos en pacientes legítimos.

El documento WO 2004/004693 se publicó el 15 de enero de 2004 y describe una composición farmacéutica disuasoria del abuso, desarrollada para reducir la probabilidad de una administración incorrecta de fármacos, especialmente fármacos tales como opioides, en los que los fármacos se modifican para aumentar su lipofilia y se dispersan homogéneamente dentro de un material que es lentamente soluble o no soluble en agua.

Por lo tanto, es un objetivo de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica que reduzca significativamente el potencial de administración o uso incorrecto de fármacos pero que, cuando se administra tal como se indica, es capaz de administrar una dosis terapéuticamente eficaz.

#### Breve resumen de la invención

En un primer aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica disuasoria del abuso administrable por vía oral que comprende micropartículas, en la que las micropartículas comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente farmacéuticamente activo; uno o más ácidos grasos seleccionados del grupo que consiste en ácidos grasos monovalentes de C5 a C30, ácidos grasos divalentes de C8 a C40 y mezclas de los mismos; y un vehículo farmacéuticamente aceptable que es una sustancia de cera, en la que el agente farmacéuticamente activo comprende una sal orgánica de ácido graso de oxicodona; y el uno o más ácidos grasos están presentes en una cantidad que varía de dos a quince veces la cantidad molar de oxicodona.

Se ha desarrollado una composición farmacéutica disuasoria del abuso para reducir la probabilidad de una administración inadecuada de fármacos, especialmente fármacos tales como opioides. En la realización preferida, el fármaco se modifica para aumentar su lipofilia formando una sal entre el fármaco y uno o más ácidos grasos, en el que la concentración del uno o más ácidos grasos es de dos a quince veces la cantidad molar del principio activo, preferentemente de dos a diez veces la cantidad molar del principio activo. En una realización, el fármaco modificado se dispersa homogéneamente dentro de micropartículas compuestas de un material que es lentamente soluble o insoluble en agua. En algunas realizaciones, las micropartículas que contienen fármaco o partículas de fármaco están recubiertas con una o más capas de recubrimiento. La composición disuasoria de abuso previene la liberación inmediata de una porción sustancial del fármaco, incluso si la integridad física de la formulación se ve comprometida (por ejemplo, cortando con una cuchilla o aplastando) y el material resultante se coloca en agua, se inhala o se traga. Sin embargo, cuando se administra tal como se indica, el fármaco se libera lentamente de la composición a medida que la composición se descompone o disuelve gradualmente dentro del tracto GI mediante una combinación de degradación enzimática, acción tensioactiva de ácidos biliares y erosión mecánica.

#### Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es una ilustración de los procedimientos de prueba para determinar la resistencia al abuso de las formulaciones.

La figura 2 es un gráfico que muestra el porcentaje de oxicodona liberado en la prueba de abuso oral como una función de la composición.

#### Descripción detallada de la invención

##### I. Definiciones

"Composición", tal como se usa en el presente documento, se refiere a la unidad de dosificación de fármaco para administrar a un paciente. También se puede usar en referencia únicamente al ingrediente activo o a la formulación que contiene el ingrediente activo.

La "composición disuasoria de abuso" o la "formulación disuasoria de abuso" se usan indistintamente en el presente documento para hacer referencia a composiciones que reducen el potencial de administración inadecuada de fármacos pero que liberan una dosis terapéuticamente eficaz cuando se administran como se indica. La administración incorrecta incluye alterar la forma de dosificación y / o administrar el medicamento por cualquier otra vía que no sea la indicada.

"Fármaco", "principio activo" y "agente farmacológicamente activo" se usan de forma intercambiable en el presente documento para hacer referencia a un compuesto químico que induce un efecto farmacológico y / o fisiológico deseado. Los términos también abarcan derivados farmacéuticamente aceptables de aquellos agentes activos mencionados específicamente en el presente documento, incluyendo, pero sin limitación, sales, solvatos, hidratos, complejos con una o más moléculas, profármacos, metabolitos activos, derivados lipófilos, análogos y similares.

"Derivado lipófilo" y "derivado de fármaco lipófilo", tal como se usa en el presente documento, se refieren a derivados del fármaco que son menos solubles en agua que la sal más soluble del fármaco. La sal más soluble se selecciona a partir de sales de metales alcalinos (para fármacos ácidos) o sales de adición de ácido (para fármacos básicos).

"Micropartícula", como se usa en el presente documento, se refiere a una composición que comprende un fármaco dispersado dentro de un material vehículo. "Micropartícula recubierta", como se usa en el presente documento, se refiere a una composición que comprende una micropartícula que contiene un fármaco o una partícula de fármaco recubierta con una o más capas de recubrimiento. Las micropartículas y micropartículas recubiertas tienen un intervalo de tamaño de 10 a 3000 micrómetros de diámetro.

## II. Composiciones

En un primer aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica disuasoria del abuso administrable por vía oral que comprende micropartículas, en la que las micropartículas comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente farmacéuticamente activo; uno o más ácidos grasos seleccionados del grupo que consiste en ácidos grasos monovalentes de C5 a C30, ácidos grasos divalentes de C8 a C40 y mezclas de los mismos; y un vehículo farmacéuticamente aceptable que es una sustancia de cera, en la que el agente farmacéuticamente activo comprende una sal orgánica de ácido graso de oxidodona; y el uno o más ácidos grasos están presentes en una cantidad que varía de dos a quince veces la cantidad molar de oxidodona.

Las formas de dosificación de liberación sostenida actualmente disponibles que contienen analgésicos narcóticos y otros fármacos están sujetas a uso incorrecto, en parte, debido a que la destrucción mecánica de la forma de dosificación expone el fármaco encapsulado y permite la disolución inmediata del fármaco en medios acuosos. Dos propiedades de la forma de dosificación que contribuyen a este resultado son (1) la facilidad con la que el fármaco está expuesto a los medios de extracción y (2) la alta solubilidad en agua de la forma de sal del fármaco.

En la composición descrita en el presente documento, una o ambas de estas propiedades se alteran para lograr una composición disuasoria del abuso. Específicamente, en la realización preferida, el fármaco se modifica para aumentar su lipofilia y, en realizaciones preferidas adicionales, se dispersa de forma homogénea dentro de un material que es lentamente soluble o no soluble en agua y posteriormente se formula en micropartículas. El fármaco puede estar presente en forma de partículas pequeñas o puede dispersarse parcial o totalmente en el material vehículo a nivel molecular.

La composición disuasoria de abuso comprende, preferentemente, un fármaco modificado para aumentar su lipofilia. En otras realizaciones preferidas, el fármaco se dispersa de manera homogénea dentro de micropartículas compuestas por un material que es lentamente soluble en agua o insoluble en agua. Las composiciones ralentizan la liberación de fármaco si la forma de dosificación se corta o tritura y el material resultante se coloca en agua, se inhala o se ingiere, ya que la mayoría del fármaco permanecerá asociado o atrapado en porciones del material del núcleo de las micropartículas. En algunas realizaciones, las micropartículas que contienen fármaco o partículas de fármaco individual están recubiertas con una o más capas de recubrimiento, en las que al menos un recubrimiento es insoluble en agua y, preferentemente, insoluble en disolvente orgánico, pero degradable enzimáticamente. Los componentes de las micropartículas recubiertas resultantes no son mutuamente solubles en agua, disolventes orgánicos o cualquier combinación de los mismos, de modo que ningún disolvente o solución enzimática es capaz de disolver la formulación en su totalidad *in vitro*. De esto se deduce que la extracción del fármaco de la formulación no puede llevarse a cabo en una sola etapa. Sin embargo, cuando se administra tal como se indica, el fármaco se libera lentamente de la formulación, ya que se erosiona en el ambiente del tracto gastrointestinal.

### A. Fármacos a formular

Existen muchos fármacos que es deseable administrar usando las composiciones descritas en el presente documento. La Ley de Sustancias Controladas (CSA), Título II de la Ley de Prevención y Control Integral del Abuso de Drogas de 1970, coloca todas las sustancias que están reguladas por la ley federal existente en uno de cinco programas basados en el valor medicinal, la nocividad y el potencial de abuso o adicción de la sustancia. Los medicamentos incluyen los clasificados como medicamentos de los Anexos II, III, IV y V. Los fármacos particulares

incluyen aquellos, como la oxicodeona, que se formulan actualmente como composiciones de liberación sostenida o controlada, en las que la liberación del fármaco se debe realizar durante un período prolongado a través del tracto gastrointestinal y la liberación inmediata o en ráfagas, por ejemplo, mediante inhalación o inyección, es indeseable. Tal como se usa en el presente documento, los fármacos propensos al abuso se refieren a sustancias controladas especificadas como fármacos en los anexos II, II, IV y V.

Los términos "fármaco", "principio activo" y "agente farmacológicamente activo" se usan de forma intercambiable en el presente documento para hacer referencia a un compuesto químico que induce un efecto farmacológico y fisiológico deseado. Los términos también abarcan derivados farmacéuticamente aceptables de aquellos agentes activos mencionados específicamente en el presente documento, incluyendo, pero sin limitación, sales, solvatos, hidratos, complejos con una o más moléculas, profármacos, metabolitos activos, derivados lipófilos, análogos y similares. Cuando se usan los términos "principio activo", "agente farmacológicamente activo" y "fármaco", o cuando se identifica un fármaco particular, tal como oxicodeona, debe entenderse que incluye el principio activo *per se*, así como sales, solvatos, hidratos, complejos farmacéuticamente aceptables con una o más moléculas, profármacos, metabolitos activos y derivados y análogos lipófilos.

Tal como se describe en el presente documento, los ejemplos de fármacos incluyen, 1-fenilciclohexilamina, 1-piperidinociclohexanocarbonitrilo, alfentanilo, alfacetilmetadol, alfaprodina, alprazolam, amobarbital, anfetamina, anileridina, apomorfina,

aprobarbital, barbital, derivado del ácido barbitúrico, bemidona, benzoilecgonina, benzfetamina, betacetilmetadol, betaprodina, bezitramida, bromazepam, buprenorfina, butabarbital, butalbital, butorfanol, camazepam, catina, cloral, clordiazepóxido, cobazam, clonazepam, clorazepato, clotiazepam, cloxazolam, cocaína, codeína, clorfentermina, delorazepam, dexfenfluramina, dextromoramida, dextropropoxifeno, dezocina, diazepam, dietilpropion, difenoxina, dihidrocodeína, dihidromorfina, butirato de dioxafentilo, dipanona, difenoxilato, diprenorfina, ecgonina, enadolina, eptazocina, estazolam, etoheptazina, loflazepato de etilo, etilmorfina, etorfina, femproporex, fencamfamina, fenfluramina, fentanilo, fludiazepam, flunitrazepam, flurazepam, glutetimida, halazepam, haloxazolam, hexalgon, hidrocodona, hidromorfona, isometadona, hidrocodona, quetamina, ketazolam, ketobemidona, levanona, levoalfacetil- metadol, levometadona, acetato de levometadil, levometorfan, levorfanol, lofentanil, loperamida, loprazolam, lorazepam, lormetazepam, ácido lisérgico, amida de ácido lisérgico, mazindol, medazepam, mefenorex, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metamfetamina, metohexital, metotrimeprazina, metildihidromorfinona, metilfenidato, metilfenobarbital, metopon, morfina, nabilona, nalbufina, nalbupina, nalorfina, narceína, nefopam, nicomorfina, nimetazepam, nitrazepam, nordiazepam, normetadona, normorfina, oxazepam, oxazolam, oxicodeona, oximorfona, pentazocina, pentobarbital, fenadoxona, fenazocina, fenciclidina, fendimetrazina, fenmetrazina, feneridina, piminodina, proclidina, properidina, propoxifeno, racemeterfan, racemorfan, racemoramida, remifentanilo, secobarbital, sufentanilo, talbutal, tebaína, tiamilal, tiopental, tramadol, trimeperidina y vinbarbital.

Tal como se describe en el presente documento, además de los compuestos anteriores, los siguientes fármacos indicados se pueden incorporar a la composición: alobarbitona, alprazolam, amilobarbitona, aprobarbital, barbital, barbitona, benzfetamina, bralobarbital, bromazepam, brotizolam, buspirona, butalbital, butobarbitona, butorfanol, camazepam, captodiamina, carbromal, carfentanilo, carpipramina, catina, cloral, cloralbetaína, hidrato de cloral, cloralosa, clordiazepóxido, clorhexadol, edisilato de clormetiazol, clormezanona, cinolazepam, cobazam, clorazepato de potasio, clotiazepam, cloxazolam, ciclobarbitona, delorazepam, dexfenfluramina, diazepam, dietilpropion, difebarbamato, difenoxina, enciprazina, estazolam, loflazepato de etilo, etizolam, febarbamato, fencamfamina, fenfluramina, fenproporex, fluanisona, fludiazepam, flunitraam, flunitrazepam, flurazepam, flutoprazepam, gepirona, glutetimida, halazepam, haloxazolam, hexobarbitona, ibomal, ipsapirona, ketazolam, mesilato de loprazolam, lorazepam, lormetazepam, mazindol, mebutamato, medazepam, mefenorex, mefobarbital, meprobamato, metaclazepam, metaqualona, metohexital, metilpentinol, metilfenobarbital, midazolam, milazolam, morfina, nimetazepam, nitrazepam, nordiazepam, oxazepam, oxazolam, paraldehído, pemolina, pentobarbitona, pentazocina, pentobarbital, fenciclidina, fenobarbital, fendimetrazina, fenmetrazina, fenprobamato, fentermina, feniactona, pinazepam, pipradol, prazepam, proxibarbal, quazepam, quinalbarbitona, secobarbital, secbutobarbitona, sibutramina, temazepam, tetrazepam, triazolam, triclofos, zalepan, zaleplon, zolazepam, zolpidem y zopiclona.

En la presente invención, el agente farmacéuticamente activo es oxicodeona.

Ciertos compuestos descritos en el presente documento pueden existir en formas geométricas o estereoisoméricas particulares. Las composiciones descritas en el presente documento contemplan todos estos compuestos, incluyendo isómeros *cis* y *trans*, enantiómeros *R* y *S*, diastereómeros, (D)-isómeros, (L)-isómeros, las mezclas racémicas de los mismos, compuestos de diferentes conformaciones espaciales y otras mezclas de los mismos. Pueden estar presentes átomos de carbono asimétricos adicionales en un sustituyente como un grupo alquilo.

Tal como se usa en el presente documento, las "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos divulgados en los que el compuesto parental se modifica produciendo sales ácidas o básicas del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales minerales u orgánicas de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de

amonio cuaternario del compuesto parental formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfóricos, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico e isetiónico.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos se pueden sintetizar a partir del compuesto original, que contiene un resto básico o ácido, mediante métodos químicos convencionales. En general, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido adecuado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos; en general, medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se encuentran listas de sales adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 20ª ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2000, p. 704, cuya divulgación se incorpora por referencia.

Opcionalmente, la composición descrita en el presente documento puede incluir además un fármaco que no tiene un potencial de abuso apreciable.

En realizaciones preferentes, las características de solubilidad de un fármaco se alteran antes de la incorporación a la formulación. La modificación del fármaco para producir un derivado más lipófilo sirve para reducir la solubilidad en agua del fármaco y, por lo tanto, reduce la extractabilidad acuosa. Además, si el fármaco se hace más lipófilo, se puede solubilizar en una sustancia grasa o en una mezcla de tipo cera, en lugar de dispersarse físicamente en forma de partículas. La solubilización del fármaco mejora las propiedades de disuasión del abuso de micropartículas formuladas a partir de la mezcla, ya que es difícil extraer el fármaco de una composición íntimamente dispersa.

Algunos de los métodos que pueden usarse para alterar la lipofilia del medicamento se detallan a continuación. Se entiende que pueden combinarse dos o más enfoques para lograr un perfil de solubilidad deseado.

#### **B. Formulaciones de fármacos lipofílicas**

Tal como se describe en el presente documento, los fármacos pueden hacerse más lipófilos eliminando o reduciendo la carga global de la molécula de fármaco. Por ejemplo, para un fármaco básico, una sal soluble en agua (tal como hidrocloreto, sulfato o maleato) puede convertirse en una base libre usando técnicas conocidas en la materia. De forma correspondiente, en el caso de un fármaco ácido, una sal soluble en agua (tal como sodio, potasio o similar) puede convertirse en un ácido libre.

En una realización, la lipofilidad del fármaco aumenta formando una sal entre una molécula de fármaco y uno o más compuestos lipófilos cargados. En este caso, la lipofilia de la sal resultante puede manipularse variando la lipofilia del contraión. En la presente invención, los ácidos lipófilos (grasos) con longitudes de cadena entre C<sub>5</sub>-C<sub>30</sub> son candidatos de contraiones lipófilos adecuados. Los ácidos (grasos) adecuados incluyen, pero sin limitación, ácido pentanoico, ácido pentanoico, ácido hexanoico (caproico), ácido heptanoico, ácido octanoico (caprílico), ácido nonanoico, ácido decanoico (cáprico), ácido undecanoico, ácido dodecanoico (láurico), ácido tridecanoico, ácido tetradecanoico (mirístico), ácido pentadecanoico, ácido hexadecanoico (palmítico), ácido heptadecanoico (margárico), ácido octadecanoico (esteárico), ácido nonadecanoico, ácido eicosanoico (araquídico), ácido heneicosánico, ácido docosanoico (behénico), ácido tricosanoico, ácido tetracosanoico (lignocérico), ácido pentacosanoico, ácido hexacosanoico, ácido heptacosanoico, ácido octacosanoico, ácido nonacosanoico, ácido triacontanoico, ácido linoleico, ácido oleico y mezclas de los mismos. En una realización preferida, el ácido graso es ácido mirístico o una mezcla de ácido esteárico y palmítico. El ácido graso está presente en una cantidad de aproximadamente dos a aproximadamente quince veces la cantidad molar del agente farmacéuticamente activo, preferentemente de dos a diez veces la cantidad molar del agente farmacéuticamente activo.

Tal como se describe en el presente documento, la formación de una sal compuesta por un agente farmacéuticamente activo y un ácido graso o amina se puede llevar a cabo mediante un proceso de fusión, con o sin el uso de un disolvente. Uno o más ácidos grasos o aminas se calientan por encima de su punto de fusión y el agente farmacéuticamente activo, en forma de base o ácido libre, se añade al ácido graso o amina fundidos directamente o después de la disolución del principio activo en un disolvente apropiado, tal como cloruro de metileno. El compuesto lipófilo está presente en exceso (sobre una base molar) con relación al agente farmacéuticamente activo. El compuesto lipófilo está presente, preferentemente, en una cantidad de uno a quince veces la cantidad molar del agente farmacéuticamente activo, más preferentemente, de dos a diez veces la cantidad molar del agente farmacéuticamente activo. La masa de ácido graso o amina requerida para disolver el principio activo es una función de la longitud de la cadena del ácido graso o amina. Por ejemplo, la base de oxicodeona se puede disolver en una mezcla fundida de ácidos esteárico y plaquímico en una relación de 1: 5, en peso, o en ácido mirístico fundido en una proporción de 1: 4, en peso. Los factores que determinan la cantidad de ácido graso o amina requerida para disolver una cantidad dada de base incluyen, pero no están limitados a los mismos, concentración de la base, concentración del ácido, impedimento estérico de las porciones de la molécula de ácido y / o base involucrada en la formación de la sal y capacidad de la base para formar interacciones no iónicas (es decir,

enlaces de hidrógeno), con las moléculas de ácido.

Otras sales que pueden aumentar la lipofilia y, por lo tanto, la solubilidad de los lípidos en relación con el compuesto farmacéutico precursor incluyen, pero sin limitación, sales de pectinato, tanato, fitato, salicilato, sacarinato, acesulfamato, galato y tereftalato.

Tal como se describe en el presente documento, un fármaco puede modificarse covalentemente para aumentar su lipofilia. Por ejemplo, un compuesto lipófilo puede unirse covalentemente a una molécula de fármaco a través de un enlace éster o amida. Dichos derivados de fármacos se escinden *in vivo*, liberando así el compuesto original.

### C. Micropartículas que contienen fármaco

En realizaciones preferentes, los fármacos se formulan con un material vehículo para formar micropartículas. Tal como se usa en el presente documento, el término "micropartícula" se refiere a una composición que comprende un fármaco disperso dentro de un material vehículo y "micropartícula recubierta" se refiere a una composición que comprende una micropartícula que contiene fármaco o una partícula de fármaco recubierta con una o más capas de recubrimiento de material. Las micropartículas y micropartículas recubiertas tienen un intervalo de tamaño de 10 a 3000 micrómetros de diámetro.

Dentro de las micropartículas, el fármaco se dispersa, preferentemente, de forma homogénea en forma de partículas finas dentro del material vehículo. Más preferentemente, el fármaco se solubiliza parcialmente en material vehículo fundido o se disuelve parcialmente con el material vehículo en un disolvente mutuo durante la formulación de las micropartículas. De manera más preferente, el fármaco se solubiliza completamente en el material vehículo o se disuelve completamente con el material vehículo en un codisolvente durante la formulación de las micropartículas. Esto se logra mediante la selección de materiales y la manera en que se procesan.

Los materiales vehículo apropiados para la fabricación de micropartículas que contienen fármaco son lentamente solubles en agua o insolubles en agua, pero capaces de degradarse dentro del tracto GI por medios, incluyendo degradación enzimática, la acción de tensioactivo de los ácidos biliares y la erosión mecánica. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "lentamente soluble en agua" se refiere a materiales que no se disuelven en agua en un período de 30 minutos. En la presente invención, el vehículo farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre ceras, sustancias de tipo cera y mezclas de las mismas. Tal como se describe en el presente documento, los materiales vehículo también pueden incluir grasas, sustancias grasas y mezclas de los mismos. Las grasas y sustancias grasas adecuadas incluyen alcoholes grasos (tales como alcohol laurílico, miristílico, estearílico, cetílico o cetosteárico), ácidos grasos y derivados, incluyendo, sin limitaciones, ésteres de ácidos grasos, glicéridos de ácidos grasos (mono-, di- y triglicéridos) y grasas hidrogenadas. Ejemplos específicos incluyen, pero sin limitaciones, aceite de ricino, aceite de cártamo, aceite de oliva, aceite de canola, aceite de girasol, aceite vegetal, aceite de maíz, aceite vegetal hidrogenado, aceite de semilla de algodón hidrogenado, aceite de ricino hidrogenado, aceites hidrogenados disponibles bajo el nombre comercial Sterotex®, ácido esteárico, manteca de cacao y alcohol estearílico. Los aceites y aceites hidrogenados mezclados entre sí también pueden usarse como materiales vehículo. Las ceras y los materiales similares a cera adecuados incluyen ceras naturales o sintéticas, hidrocarburos y ceras normales. Ejemplos específicos de ceras incluyen cera de abeja, glicocera, cera de ricino, cera de carnauba, parafinas y cera de candelilla. Tal como se usa en el presente documento, un material similar a la cera se define como cualquier material que es normalmente sólido a temperatura ambiente y tiene un punto de fusión de aproximadamente 30 a aproximadamente 300 °C. En una realización preferente, el vehículo es cera de abejas, cera de carnauba o una mezcla de los mismos.

En algunos casos, puede ser deseable alterar la velocidad de penetración del agua en las micropartículas que contienen el fármaco hidrófobo. Con este fin, los agentes que controlan la velocidad (capilaridad) pueden formularse junto con las grasas o ceras enumeradas anteriormente. Ejemplos de materiales que controlan la velocidad incluyen ciertos derivados de almidón (por ejemplo, maltodextrina cética y almidón de maíz secado en tambor), derivados de celulosa (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa y carboximetilcelulosa), ácido alginico, lactosa y talco. Además, se puede añadir un tensioactivo farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, lecitina) para facilitar la degradación de tales micropartículas.

Las proteínas que son insolubles en agua, tal como la zeína, son materiales vehículo preferidos para la formación de micropartículas que contienen fármaco. Además, proteínas, se pueden formular polisacáridos y combinaciones de los mismos que son solubles en agua con fármacos en micropartículas y pueden reticularse posteriormente para formar una red insoluble. Por ejemplo, las ciclodextrinas pueden formar complejos con moléculas de fármaco individuales y, posteriormente, reticularse.

Ciertos polímeros también pueden usarse como materiales vehículo en la formulación de micropartículas que contienen fármaco. Los polímeros adecuados incluyen etilcelulosa y otros derivados de celulosa naturales o sintéticos. Los polímeros que son lentamente solubles y forman un gel en un entorno acuoso, tales como hidroxipropil metilcelulosa u óxido de polietileno, también pueden ser adecuados como materiales vehículo para micropartículas que contienen fármaco.

Tal como se describe en el presente documento, la encapsulación o incorporación del fármaco en los materiales vehículo para producir micropartículas que contienen fármaco se puede lograr mediante técnicas de formulación farmacéutica conocidas. Para crear una composición que proteja al fármaco de la exposición a la rotura mecánica (por ejemplo, trituración, masticación o corte), el fármaco está íntimamente disperso dentro del material vehículo. En el caso de la formulación en grasas, ceras o materiales similares a ceras, el material vehículo se calienta por encima de su temperatura de fusión y el fármaco se agrega para formar una mezcla que comprende partículas de fármaco suspendidas en el material vehículo, el fármaco disuelto en el material vehículo o una mezcla de los mismos. Las micropartículas pueden formularse posteriormente a través de varios métodos que incluyen, pero sin limitación, los procesos de congelación, extrusión, enfriamiento por pulverización o dispersión acuosa. En un proceso preferido, la cera se calienta por encima de su temperatura de fusión, se agrega fármaco y la mezcla de cera y fármaco fundida se congela bajo constante agitación a medida que la mezcla se enfría. Como alternativa, la mezcla de cera y fármaco fundida se puede extruir y esferonizar para formar gránulos o perlas. Para formulaciones que comprenden sales compuestas por un agente farmacéuticamente activo y uno o más ácidos grasos o aminos, los uno o más ácidos grasos o aminos se funden y se mezclan con la forma de base o ácido libre del principio activo a una temperatura superior al punto o puntos de fusión del ácido o ácidos grasos o amina(s) pero por debajo del punto de fusión del principio activo. Una vez que se forma una mezcla homogénea, se puede añadir un material vehículo, tal como una grasa, sustancia grasa, cera o sustancia similar a la cera, para producir una composición de fase única. La solución fundida se solidifica y formula en micropartículas. Las descripciones detalladas de estos procesos se pueden encontrar en "Remington- The science and practice of pharmacy", 20ª edición, Gennaro et. al., (Lippincott, Williams y Wilkins, 2000).

Para algunos materiales vehículo puede ser deseable usar una técnica de evaporación de disolvente para producir micropartículas que contienen fármaco. En este caso, el fármaco y el material vehículo se disuelven conjuntamente en un disolvente mutuo y las micropartículas se pueden producir posteriormente por varias técnicas que incluyen, pero sin limitación, formar una emulsión en agua u otros medios apropiados, secar por pulverización o evaporación del disolvente de la solución a granel y la molienda del material resultante.

Además de la modificación del propio fármaco, las condiciones de procesamiento pueden usarse para influir en la dispersión del fármaco dentro de material insoluble en agua o lentamente soluble en agua. Por ejemplo, en el caso en que el material insoluble en agua o lentamente soluble se derrita y el fármaco se disuelva total o parcialmente en condiciones de agitación, la temperatura, la velocidad de agitación y el tiempo de procesamiento influirán en el grado de disolución conseguido. Más específicamente, se puede lograr una dispersión más homogénea con una temperatura más alta, una velocidad de agitación más rápida y un tiempo de procesamiento más largo. También se pueden aplicar ultrasonidos a la mezcla fundida para aumentar el grado de dispersión y / o la velocidad de disolución del fármaco.

Tal como se describe en el presente documento, el fármaco en forma de partículas se dispersa homogéneamente en un material insoluble en agua o lentamente soluble en agua. Para minimizar el tamaño de las partículas de fármaco dentro de la composición, el propio polvo de fármaco se puede moler para generar partículas finas antes de la formulación. El proceso de molienda por chorro, conocido en la técnica farmacéutica, se puede usar para este fin. En algunas realizaciones, el fármaco en forma de partículas se dispersa homogéneamente en una cera o sustancia similar a la cera calentando la cera o sustancia similar a la cera por encima de su punto de fusión y añadiendo las partículas del fármaco mientras se agita la mezcla. En este caso, puede añadirse a la mezcla un tensioactivo farmacéuticamente aceptable para facilitar la dispersión de las partículas del fármaco.

#### **D. Micropartículas que contienen fármaco recubierto**

En algunas realizaciones, las micropartículas que contienen fármaco o partículas de fármaco están encapsuladas dentro de al menos un material degradable enzimáticamente insoluble en agua. En algunos casos, los sustratos de las enzimas digestivas son naturalmente insolubles en agua y pueden utilizarse en la formulación sin procesamiento adicional. Los ésteres sólidos de ácidos grasos, que se hidrolizan mediante lipasas, se pueden recubrir por pulverización sobre micropartículas o partículas de fármaco. La zeína es un ejemplo de una proteína naturalmente insoluble en agua. Se puede recubrir sobre micropartículas que contienen fármaco o partículas de fármaco mediante recubrimiento por pulverización o mediante técnicas de granulación en húmedo. Además de los materiales naturalmente insolubles en agua, algunos sustratos de enzimas digestivas se pueden tratar con procedimientos de reticulación, lo que da como resultado la formación de redes no solubles. Se han notificado muchos métodos de reticular proteínas, iniciados por medios químicos y físicos. Uno de los métodos más comunes para obtener reticulación es el uso de agentes de reticulación química. Los ejemplos de agentes de reticulación química incluyen aldehídos (glutaraldehído y formaldehído), compuestos epoxídicos, carbodiimidas y genipina. Además de estos agentes de reticulación, se han usado azúcares nativos y oxidados para reticular gelatina (Cortesi, R., y col., Biomaterials 19 (1998) 1641-1649). La reticulación también se puede lograr usando medios enzimáticos; por ejemplo, transglutaminasa. Finalmente, la reticulación puede iniciarse por medios físicos tales como tratamiento térmico, irradiación UV e irradiación gamma.

Para producir una capa de recubrimiento de proteínas reticuladas que rodean a las micropartículas que contienen fármacos o partículas de fármacos, una proteína soluble en agua puede recubrirse por pulverización sobre las

micropartículas y, a continuación, reticularse mediante uno de los métodos descritos anteriormente. Como alternativa, las micropartículas que contienen fármaco se pueden microencapsular dentro de la proteína por separación de fase de coacervación (por ejemplo, mediante la adición de sales) y reticularse posteriormente. Algunas proteínas adecuadas para este propósito incluyen gelatina, albúmina, caseína y gluten.

5 Los polisacáridos también se pueden reticular para formar una red insoluble en agua. Para muchos polisacáridos, esto puede lograrse por reacción con sales de calcio o cationes multivalentes que reticular las cadenas poliméricas principales. La pectina, el alginato, el dextrano, la amilosa y la goma guar están sujetos a reticulación en presencia de cationes multivalentes. También se pueden formar complejos entre polisacáridos con cargas opuestas; la pectina y el quitosano, por ejemplo, pueden formar complejos mediante interacciones electrostáticas. Los recubrimientos insolubles se pueden formar en partículas de esta manera. Cabe señalar que, en muchos casos, los polisacáridos se descomponen específicamente por enzimas producidas por bacterias dentro del colon.

15 En algunos casos puede producirse un recubrimiento insoluble en agua pero degradable enzimáticamente que comprende tanto una proteína como un polisacárido si los componentes son polielectrolitos con carga opuesta. A la temperatura, el pH y las concentraciones adecuadas, los dos polímeros pueden interactuar a través de sus cargas eléctricas opuestas y formar un complejo insoluble en agua. Si una partícula central está presente en el momento en que la fase de complejo se separa, estará recubierta. Por ejemplo, la gelatina y la goma arábiga se pueden recubrir sobre una partícula de núcleo utilizando este proceso. Opcionalmente, el complejo puede hacerse irreversiblemente insoluble por reticulación posterior inducida por medios químicos o físicos.

Tal como se describe en el presente documento, puede ser deseable recubrir las micropartículas que contienen el fármaco con un recubrimiento no enzimáticamente degradable. Dichos recubrimientos generalmente liberan el fármaco a través de la difusión a través de los poros en el recubrimiento.

25 En general, se puede usar cualquier procedimiento de recubrimiento que proporcione un recubrimiento sobre cada partícula de micropartícula que contiene fármaco sin una aglomeración significativa de partículas. Se pueden usar procedimientos de recubrimiento conocidos en la técnica farmacéutica que incluyen, pero sin limitación, procesos de recubrimiento en lecho fluido, granulación y microencapsulación para obtener recubrimientos apropiados. Los materiales de recubrimiento pueden ser cualquiera de una gran cantidad de formadores de película naturales o sintéticos utilizados individualmente, mezclados unos con otros y mezclados con plastificantes (por ejemplo, aceite vegetal Durkex 500), pigmentos y otras sustancias para alterar las características del recubrimiento. En general, los principales componentes del recubrimiento deberían ser insolubles y permeables al agua. Sin embargo, podría ser deseable incorporar una sustancia soluble en agua, tal como metilcelulosa, para alterar la permeabilidad del recubrimiento. Los materiales de recubrimiento se pueden aplicar como una suspensión en un fluido acuoso o como una solución en disolventes orgánicos. La barrera de difusión permeable al agua puede consistir en etilcelulosa, metilcelulosa y mezclas de los mismos. La barrera de difusión permeable al agua también puede consistir en polímeros sintéticos insolubles en agua vendidos bajo el nombre comercial Eudragit® (Rohm Pharma), tal como Eudragit RS, Eudragit RL, Eudragit NE y mezclas de los mismos. Se pueden encontrar otros ejemplos de tales materiales de recubrimiento en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, Ed. By A. Wade y P. J. Weller, (1994) incorporado por referencia en el presente documento.

45 Tal como se usa en el presente documento, el término permeable al agua se usa para indicar que los fluidos del canal alimentario atravesarán o penetrarán en la película de recubrimiento con o sin disolución de la película o partes de la película. Dependiendo de la permeabilidad o solubilidad del recubrimiento elegido (polímero o mezcla de polímeros) se requiere una aplicación más ligera o más pesada del mismo para obtener la velocidad de liberación deseada.

#### 50 E. Formas de dosificación

Hay una serie de composiciones de medicamentos que cumplen los criterios de disuasión de abuso descritos anteriormente. En una realización, un fármaco se dispersa homogéneamente, en forma de partículas finas, dentro de un material insoluble en agua o lentamente soluble en agua y la mezcla se formula en micropartículas. En otra realización, un fármaco se disuelve parcialmente dentro de un material insoluble en agua o lentamente soluble en agua durante el proceso de fabricación, por ejemplo, mezclando a una temperatura superior al punto de fusión del material de vehículo y la mezcla se formula en micropartículas. En otra realización más, un fármaco se disuelve completamente en un material insoluble en agua o lentamente soluble en agua durante el proceso de fabricación, por ejemplo, mezclando a una temperatura superior al punto de fusión del material de vehículo y la mezcla se formula en micropartículas. En aún una realización adicional, las micropartículas que contienen fármaco, en las que el fármaco se dispersa homogéneamente en forma de partículas o se ha disuelto parcial o completamente dentro del material de vehículo durante el proceso de fabricación, se recubren con uno o más recubrimientos para formar micropartículas recubiertas. En una realización adicional, las partículas de fármaco se recubren directamente con uno o más recubrimientos para formar micropartículas recubiertas.

65 Las micropartículas, micropartículas recubiertas o una mezcla de las mismas se forman en una forma de dosificación sólida adecuada para administración oral. Por ejemplo, las micropartículas o micropartículas recubiertas pueden

incorporarse en cápsulas duras, dispersarse dentro de una cápsula de gelatina blanda o combinarse con excipientes apropiados y comprimirse mediante compresión. Las micropartículas, micropartículas recubiertas o una mezcla de las mismas también se podrían dispersar adicionalmente en un material hidrófobo semisólido, por ejemplo, una mezcla de aceite de ricino y aceite de ricino hidrogenado.

5 Tal como se describe en el presente documento, las composiciones se pueden recubrir con un revestimiento entérico. Los recubrimientos entéricos conocidos en la técnica se aplican directamente a la micropartícula disuasoria del abuso o a composiciones de micropartículas recubiertas o se aplican a la superficie de una cápsula o comprimido que comprende la micropartícula disuasorias de abuso y / o composiciones de micropartículas recubiertas. Los recubrimientos entéricos conocidos en la técnica incluyen, por ejemplo, polímeros acrílicos que están disponibles comercialmente con el nombre comercial EUDRAGIT®, ftalato acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de polivinilacetato, goma laca, succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, trimelinato de acetato de celulosa o mezclas de los mismos.

15 Tal como se describe en el presente documento, las formas de dosificación pueden incluir una o más fármacos. Cuando la forma de dosificación incluye dos o más medicamentos, pueden ser medicamentos programados o pueden ser una combinación de medicamentos programados y no programados. Los fármacos pueden incorporarse en composiciones de micropartículas separadas incorporando las composiciones programadas de micropartículas y los fármacos no programados se incorporan en composiciones de micropartículas disuasorias del abuso, composiciones de liberación sostenida conocidas en la técnica o composiciones de liberación inmediata conocidas en la técnica. Las composiciones que comprenden los diferentes fármacos se formulan en una única forma de dosificación sólida adecuada para administración oral, por ejemplo, se pueden incorporar a una cápsula de gelatina, o combinar con excipientes apropiados y comprimirse en forma de comprimido. Los ejemplos de fármacos no programados que se pueden incluir en las formas de dosificación descritas en la presente incluyen, pero sin limitación, aspirina, acetaminógeno, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la ciclooxigenasa II, antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato, antagonistas del receptor de glicina, triptanos, dextrometorfano, prometazina, fiorinal, guaifenesina, butalbital y cafeína.

30 Se puede incorporar una dosis de liberación inmediata en la formulación de varias maneras. Las micropartículas de liberación inmediata pueden prepararse utilizando metodologías estándar y formularse junto con micropartículas disuasorias del abuso y / o composiciones de micropartículas revestidas en una forma de dosificación oral adecuada. Como alternativa, puede colocarse un fármaco que contiene recubrimiento que está disponible para liberación inmediata en un comprimido que comprende micropartículas disuasorias del abuso y / o composiciones de micropartículas recubiertos más excipientes apropiados. Además, una dosis inmediata de fármaco se puede granular o mezclar con excipientes que se disuelven rápidamente y posteriormente se comprime (1) como comprimidos de una capa o de dos capas en las que la micropartícula y / o las composiciones de micropartículas recubiertas disuasorias del abuso se comprimen como la otra capa. o (2) como la capa externa de comprimidos recubiertos por compresión en los que las micropartículas y / o las composiciones de micropartículas recubiertas disuasorias del abuso se comprimen como el núcleo interno, o (3) en comprimidos en los que las micropartículas y / o las composiciones de micropartículas disuasorias del abuso están incluidas.

45 Tal como se describe en el presente documento, la porción de liberación inmediata de la forma de dosificación comprende un derivado de fármaco lipófilo. Por ejemplo, los derivados de sal o complejos que son insolubles a un pH neutro pero se disocian, liberando así el compuesto original, a un pH ácido son ideales para la liberación inmediata dentro del estómago. En el caso de la oxicodona, algunas sales que pueden exhibir esta propiedad incluyen, pero sin limitación, las sales de tanato, ftalato, salicilato, galato, pectinato, fitato, sacarinato, asesulfamato y tereftalato. El uso de sales en la porción de liberación inmediata de la forma de dosificación reduce el potencial de abuso de la dosis de liberación inmediata si la formulación se tritura y (1) inhala o (2) se disuelve en agua, ya que estas sales serán poco solubles en estas condiciones. Los expertos en la técnica entenderán que tales sales también pueden usarse para formular una forma de dosificación de liberación inmediata sin una porción de liberación sostenida.

55 También se pueden incorporar mecanismos adicionales para reducir el potencial de abuso durante el proceso de formulación de comprimidos. Por ejemplo, se pueden agregar ingredientes para disuadir masticar o inhalar la formulación final. Por ejemplo, una sustancia intensamente amarga puede impedir la masticación, mientras que un ingrediente intensamente picante, tal como la capsaicina, puede disuadir la inhalación. La adición de un tinte de color, que podría manchar la piel y la superficie de la mucosa de la nariz después de inhalar, también puede servir para reducir esta práctica.

60 Los excipientes opcionales presentes en la forma de dosificación oral que comprende micropartículas o micropartículas recubiertas disuasorias de abuso incluyen, pero sin limitaciones a los mismos, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, disgregantes, colorantes, plastificantes y similares. Los diluyentes, también denominados "cargas" son normalmente necesarios para incrementar el volumen de una forma de dosificación sólida, de modo que se proporcione un tamaño práctico para la compresión de los comprimidos. Los ejemplos de diluyentes incluyen celulosa, almidón seco, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, sulfato cálcico, azúcar de confitería de cloruro de sodio, azúcar comprimible, dextratos, dextrina, dextrosa, sacarosa, manitol, celulosa en polvo, sorbitol y lactosa. Los

aglutinantes se usan para impartir cualidades cohesivas a los materiales en polvo y pueden incluir materiales tales como almidón, gelatina, azúcares, gomas naturales y sintéticas, polietilenglicol, etilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, ceras y polivinilpirrolidona. Los lubricantes se utilizan para facilitar la fabricación de comprimidos; los ejemplos de lubricantes incluyen talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, aceites vegetales hidrogenados, ácido esteárico, estearil fumarato sódico, benzoato sódico, acetato de sodio, leucina, oleato de sodio, laurilsulfato de sodio, lauril sulfato de magnesio y polietilenglicol. Los disgregantes pueden agregarse a las formulaciones farmacéuticas para facilitar la "rotura" o la desintegración después de la administración. Los materiales utilizados para este fin incluyen almidones, arcillas, celulosas, alginas, gomas y polímeros reticulados. Se puede incluir un plastificante en los materiales de recubrimiento para alterar sus propiedades mecánicas. Ejemplos de plastificantes incluyen benzoato de bencilo, clorobutanol, sebacato de dibutilo, dietil ftalato, glicerina, aceite mineral, polietilenglicol, sorbitol, triacetina, citrato de trietilo, glicerol, etc. Además de los aditivos anteriores, agentes colorantes y aromatizantes pueden también incorporarse en la composición.

Opcionalmente, la composición descrita en el presente documento comprende materiales en los que una combinación de los materiales no es soluble en agua, disolvente orgánico o cualquier combinación de los mismos.

### Ejemplos

#### Ejemplo 1. Preparación y pruebas de las composiciones disuasorias de abuso

Las composiciones que comprenden base de oxicodona, un ácido graso y un tercer componente de cera se prepararon en diferentes proporciones de la siguiente manera. La base de oxicodona (0,2 g) y el hidroxitolueno butilado (~ 1 mg) se disolvieron en cloruro de metileno (0,7 ml). El (los) ácido(s) graso(s) y la(s) cera(s) se fundieron juntos a 95 °C en un bloque calefactor hasta que se obtuvieron soluciones transparentes. La solución de oxicodona se añadió a los ácidos grasos / ceras fundidos y se mezcló bien. Las soluciones transparentes resultantes se incubaron durante 20 minutos para eliminar el disolvente. A continuación, las mezclas se solidificaron y se volvieron a fundir a 95 °C como una prueba informal de estabilidad (es decir, para verificar la precipitación de la base). Finalmente, las soluciones fundidas se vertieron sobre láminas de papel de aluminio y se enfriaron rápidamente para formar obleas sólidas. Obsérvese que solo las formulaciones que no mostraban precipitación de la base se depositaron en obleas y se sometieron a análisis adicionales.

Las composiciones de obleas descritas anteriormente se trituraron en partículas. Las partículas de muestra se sometieron a la prueba de abuso oral (véase la figura 1 para el protocolo). Las muestras se analizaron con un espectrofotómetro UV. Los resultados se presentan en la figura 2.

#### Ejemplo 2. Oxicodona con ácido mirístico como contraion lipófilo

Se prepararon lotes pequeños de cada composición de micropartículas con las siguientes cantidades de reactivos: base de oxicodona / ácido mirístico / cera de abeja (1: 5: 2)

Ingrediente	Cantidad (g)
Base de oxicodona	2,2 g
Ácido mirístico	11 g
Cera de abeja, NF	4,4 g
BHT	0,011 g
<i>total</i>	<i>17,611 g</i>

Base de oxicodona/ácido mirístico/cera carnauba wax (1:5:2)

Ingrediente	Cantidad (g)
Base de oxicodona	2,2 g
Ácido mirístico	11 g
cera de carnauba, NF	4,4 g
BHT	0,011 g
Ingrediente	Cantidad (g)
<i>total</i>	<i>17,611 g</i>

(1) Se calentaron ácido mirístico, base de oxicodona (sólida) y BHT para formar una mezcla homogénea libre de cristales de fármaco. Obsérvese que no se utilizó disolvente en esta etapa.

5 (2) Se añadió cera sólida a la solución transparente y se dejó disolver.  
La mezcla transparente se agitó durante 5 minutos

(3) La solución transparente se vertió en una lámina de papel de aluminio y se dejó enfriar rápidamente para formar obleas sólidas.

10 Las obleas sólidas producidas anteriormente se trituraron con un mortero y su mano (base de oxicodona / ácido mirístico / cera de carnauba) o se cortaron con una cuchilla de afeitar, seguido de trituración con mortero y mano (base de oxicodona / ácido mirístico / cera de abejas). La trituración se llevó a cabo con el objetivo de reducir el tamaño de partícula a menos de 25 mallas. Para la base de oxicodona / ácido mirístico / cera de abeja, la trituración se detuvo antes de alcanzar este punto final debido a la dificultad de reducir el tamaño de partícula de este material "gomoso".

15 **Ejemplo 3. Pantalla de resistencia al abuso y biodisponibilidad**

20 Las micropartículas que comprenden base de oxicodona / ácido mirístico / cera (relación 1: 5: 2 en peso) descritas anteriormente se sometieron a una batería de pruebas de abuso y una pantalla de biodisponibilidad (véase la Figura 1 para los protocolos). Las muestras se analizaron por HPLC. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Resultados de las pruebas para partículas hechas de oxicodona/ácido mirístico/cera en una proporción de 1: 5: 2

ID de la muestra	Resultados de PCR (%)	Resultados de IVAT (%)	Panel de biodisponibilidad (%)	Pretratamiento con agua OAT (%)	Pretratamiento con OAT (%)	Pretratamiento con alcohol OAT (%)
Base de oxicodona/ácido mirístico/cera carnauba (1:5:2)	15,2 ± 1,5	2,1 ± 0,2	107,3 ± 2,4	15,9 ± 1,0	12,0 ± 0,4	27,8 ± 2,3
base de oxicodona / ácido mirístico / cera de abeja (1: 5: 2)	17,7 ± 0,7	2,4 ± 0,2	101,1 ± 0,6	24. % 1,3	14,6 ± 0,6	25,0 ± 1,6

25 Se realizó calorimetría diferencial de barrido con las muestras y con la base de oxicodona. Los resultados se resumen en la Tabla 2.

30 **Tabla 2.** Resultados del análisis de DSC sobre preformulaciones hechas de oxicodona/ácido mirístico/cera en una proporción de 1: 5: 2.

Muestra	Temp. del pico (°C)	Inicio de los picos (°C)	ΔH (J/g)
Oxicodona base/mirístico ácido/cera de abeja (1:5:2)	48,5	43,1	88,2
Oxicodona base/mirístico ácido/cera de carnauba (1:5:2)	31,5 51,6 73,6	30,3 49,4 71,8	2,0 78,0 23,0
Base de oxicodona	222,8	220,0	116,7

35 No se observó ningún pico en el punto de fusión de la base de oxicodona, lo que demuestra que no había partículas de base pequeñas presentes en las composiciones.

**Ejemplo 4. Preparación de micropartículas que contienen fármaco**

N.º Nb	Ingredientes	%	Cantidad/lote (g)
1	Base de oxicodona	10,00	125,00
2	Ácido mirístico	50,00	625,00
3	Cera de abejas amarilla	20,00	250,00
4	Cera de carnauba	20,00	250,00
	<i>total</i>	<i>100,00</i>	<i>1250,00</i>

**Procedimiento:**

- 5
1. El ácido mirístico se fundió con agitación constante al tiempo que se introducía nitrógeno de forma continua
  2. Cuando la temperatura de la Etapa 1 alcanza los 70 °C, se añadió la base de oxicodona y se continuó mezclando hasta que se formó un líquido claro fundido.
  3. La cera de abejas amarilla se derrite en un recipiente separado. Cuando alcanzó 70 °C, se agrega lentamente al líquido fundido de la Etapa 2 y se mezcla durante 5 minutos.
  4. La cera de Carnauba se funde en un recipiente separado. Cuando alcanza 90 °C, se agrega lentamente al líquido fundido de la Etapa 3 y se mezcla durante 5 minutos. Se formó una mezcla homogénea uniforme.

10

La mezcla fundida se solidificó y posteriormente se molió en un Fitzmill en presencia de hielo seco para obtener micropartículas de malla inferior a 16. Se espera que la mezcla homogénea fundida formada en la etapa 4 pueda congelarse por pulverización como un método alternativo para formar micropartículas con una distribución de tamaño de partícula uniforme.

**Ejemplo 5. Preparación de micropartículas que contienen fármaco recubierto**

20

Las partículas que contienen fármaco formuladas de una manera similar a la descrita en el ejemplo 3 se tamizaron para obtener partículas de tamaño 20-40 de malla. Estas partículas se recubrieron con un recubrimiento insoluble, que comprende Eudragit RS 30D en un aparato de lecho fluido.

**Ejemplo 6. Preparación de comprimidos para administración oral**

25

Las partículas que contienen fármaco formuladas de una manera similar a la descrita en el ejemplo 3 se tamizaron para obtener partículas de tamaño 20-40 de malla. Estas partículas se comprimieron con la adición de una cantidad adecuada de la carga, el disgregante y el lubricante.

**Ejemplo 7. Preparación de cápsulas para administración oral**

30

Las micropartículas que contienen fármaco del ejemplo 3 se cargaron en cápsulas de gelatina.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica disuasoria del abuso, administrable por vía oral y que comprende micropartículas, en la que las micropartículas comprenden:
- 5 (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente farmacéuticamente activo;
- (b) uno o más ácidos grasos seleccionados del grupo que consiste en ácidos grasos monovalentes de C5 a C30, ácidos grasos divalentes de C8 a C40 y mezclas de los mismos; y
- 10 (c) un vehículo farmacéuticamente aceptable que es una sustancia de cera, en donde:
- el agente farmacéuticamente activo (a) comprende una sal orgánica de ácido graso de oxicodona; y el uno o más ácidos grasos (b) están presentes en una cantidad que varía de dos a quince veces la cantidad molar de oxicodona.
- 15 2. La composición de la reivindicación 1, en la que el uno o más ácidos grasos están presentes en una cantidad que varía de dos a aproximadamente diez veces la cantidad molar de oxicodona.
3. La composición de la reivindicación 1, en la que el ácido graso monovalente C5 a C30 se selecciona del grupo que consiste en ácido pentanoico, ácido hexanoico (caproico), ácido heptanoico, ácido octanoico (caprílico), ácido nonanoico, ácido decanoico (cáprico), ácido undecanoico, ácido dodecanoico (láurico), ácido tridecanoico, ácido tetradecanoico (mirístico), ácido pentadecanoico, ácido hexadecanoico (palmítico), ácido heptadecanoico (margárico), ácido octadecanoico (esteárico), ácido nonadecanoico, ácido eicosanoico (araquídico), ácido heneicosanoico, ácido docosanoico (behénico), ácido tricosanoico, ácido tetracosanoico (lignocérico), ácido pentacosanoico, ácido hexacosanoico, ácido heptacosanoico, ácido octacosanoico, ácido nonacosanoico, ácido triacontanoico, ácido linoleico, ácido oleico y mezclas de los mismos.
- 20 4. La composición de la reivindicación 3, en la que el ácido graso monovalente de C5 a C30 es una mezcla de ácidos palmítico y esteárico.
- 30 5. La composición de la reivindicación 3, en la que el ácido graso monovalente de C5 a C30 es ácido mirístico.
6. La composición de la reivindicación 3, en la que el ácido graso monovalente de C5 a C30 es ácido esteárico.
- 35 7. La composición de la reivindicación 1, en la que el vehículo (c) está presente en una cantidad de 0,25 a ocho veces en peso la cantidad de oxicodona.
8. La composición de la reivindicación 7, en la que el vehículo (c) está presente en una cantidad de dos a seis veces en peso la cantidad de oxicodona.
- 40 9. La composición de la reivindicación 1, en la que la cera se selecciona del grupo que consiste en cera de carnauba, cera de abeja, cera microcristalina y mezclas de las mismas, o es glicocera, cera de ricino, parafina o cera de candelilla.
- 45 10. La composición de la reivindicación 9, en la que la cera es cera de abeja.
11. La composición de la reivindicación 9, en la que la cera es cera de carnauba.
- 50 12. La composición de la reivindicación 1, en la que el agente farmacéuticamente activo se incorpora en una pluralidad de micropartículas individuales que comprenden un material que es lentamente soluble en agua o insoluble en agua.
13. La composición de la reivindicación 12, en la que las micropartículas comprenden además un material seleccionado del grupo que consiste en proteínas insolubles en agua, polisacáridos naturalmente insolubles en agua, lípidos y fosfolípidos naturalmente insolubles en agua, proteínas reticuladas solubles en agua, polisacáridos reticulados solubles en agua, ciclodextrinas reticuladas solubles en agua y combinaciones de los mismos.
- 55 14. La composición de la reivindicación 12, en la que las micropartículas individuales están recubiertas con una o más capas independientes, donde al menos una de las capas es insoluble en agua.
- 60 15. La composición según la reivindicación 14, en la que al menos una de las capas es insoluble en alcohol.
16. La composición de la reivindicación 14, en donde la composición no es completamente soluble y en donde el fármaco no se libera completamente en una única solución de disolvente.
- 65 17. La composición de la reivindicación 1 proporcionada como un comprimido o una cápsula.

18. La composición de la reivindicación 5, en la que el ácido mirístico está presente en una cantidad de entre 6,9 y 15 veces, opcionalmente entre 6,9 y 10 veces la cantidad molar de la oxicodona.

5 19. Un método de producción de una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 1, comprendiendo el método:

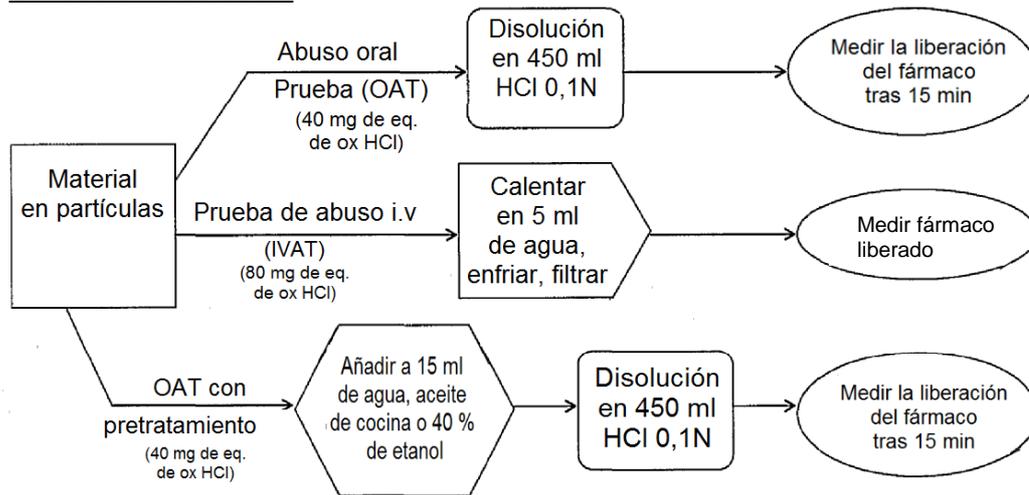
10 mezclar una cantidad terapéuticamente eficaz de oxicodona con uno o más ácidos grasos y un vehículo farmacéuticamente aceptable, que es una sustancia de cera para formar, una mezcla;  
en donde la concentración del uno o más ácidos grasos es de dos a quince veces la cantidad molar de la oxicodona;  
en donde se forma una sal de ácido graso de oxicodona; y  
en donde la sal de ácido graso de oxicodona se dispersa dentro de la mezcla.

15 20. El método de la reivindicación 19, comprendiendo el método:

mezclar la cantidad terapéuticamente eficaz de oxicodona con el uno o más ácidos grasos para formar una sal de ácido graso de oxicodona; y  
dispersar o solubilizar la sal de ácido graso de oxicodona dentro del vehículo farmacéuticamente aceptable.

**Metodología de análisis de abuso y biodisponibilidad *in vitro***

Simulaciones de abuso

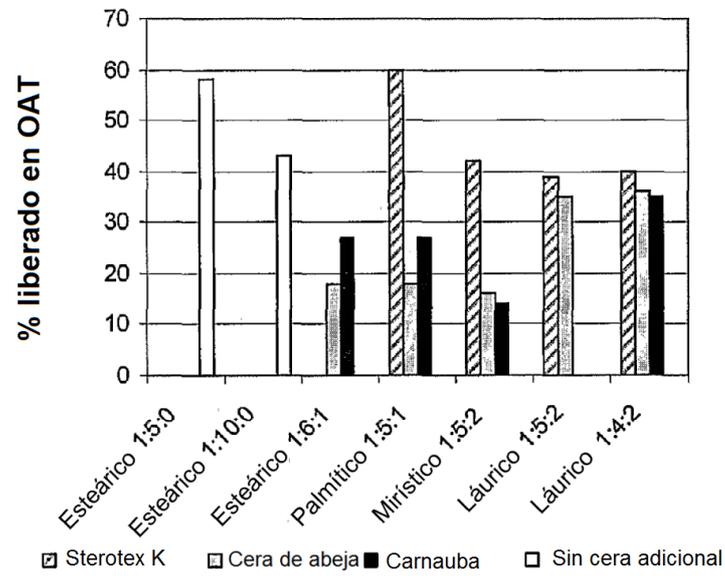


Prueba de biodisponibilidad

- Material en partículas (40 mg de eq. de oxicodona HCl) en un aparato de disolución en 450 ml de tampón fosfato a pH 6,8, 0,75 % de SDS
- Objetivo: 90 % liberado a las 12 horas

**Figura 1**

**Clasificado por PM de ácidos grasos descendente**



**Figura 2**