

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 681 952**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/46 (2006.01)

A61K 47/34 (2007.01)

A61K 31/485 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2014 PCT/US2014/027176**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2014 WO14152296**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2014 E 14722867 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.05.2018 EP 2968182**

54 Título: **Forma farmacéutica sólida disuasoria del abuso de liberación inmediata con puntaje funcional**

30 Prioridad:

15.03.2013 US 201361792951 P

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

17.09.2018

73 Titular/es:

**SPECGX LLC (100.0%)
385 Marshall Avenue
Webster Groves, Missouri 63119, US**

72 Inventor/es:

**RAMAN, SIVA, N.;
PARK, JAE HAN;
BATTU, SUNIL, K.;
BURGE, ERIC, A. y
BOGAN, DAVID, W.**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 681 952 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

Forma farmacéutica sólida disuasoria del abuso de liberación inmediata con puntaje funcional

5 **Campo de la invención**

La presente descripción se refiere en general a formas farmacéuticas sólidas ranuradas que proporcionan la liberación inmediata de los principios activos y tienen propiedades disuasorias del abuso.

10 **Antecedentes de la invención**

El abuso de fármacos recetados (particularmente opioides) es un problema social grave. Dicho abuso supone una enorme carga económica para la sociedad debido al aumento de los costos de atención sanitaria, el lugar de trabajo y la justicia penal. Se han realizado intentos para disminuir el abuso de las formas farmacéuticas sólidas de opioides mediante la introducción de características disuasorias de abuso. Un enfoque ha sido incluir en la forma farmacéutica un antagonista opioide que no es oralmente activo pero que bloqueará sustancialmente los efectos analgésicos del opioide si se intenta disolver el opioide y administrarlo por vía parenteral. Otro enfoque ha sido incluir polímeros de alto peso molecular formadores de gel que hacen que la forma farmacéutica sea difícil de machacar y/o pulverizar en un polvo. Estos polímeros de alto peso molecular, sin embargo, retardan la liberación del principio activo de las formas farmacéuticas, lo que los hace inadecuados para las formulaciones de liberación inmediata.

El documento WO2006/002836 A1 divulga un comprimido efervescente de un agente anti-insomnio que comprende povidona K30 (= hidrófila, Mp = 40.000 g/mol) y Macrogol (=hidrófila, Mp = 6.000 g/mol).

Además, tener un puntaje (o bisección) en una forma farmacéutica sólida permite que la forma de dosificación se rompa en porciones más pequeñas, permitiendo así la evaluación de múltiples regímenes de dosificación. Sin embargo, la incorporación de propiedades disuasorias del abuso en formas farmacéuticas sólidas (*p. ej.*, aumentando la resistencia al aplastamiento) puede dificultar la ruptura de las formas farmacéuticas, obviando así la funcionalidad de cualquier puntaje. Por tanto, existe la necesidad de formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata disuasorias del abuso, que sean difíciles de machacar mientras que al mismo tiempo tengan puntajes funcionales.

35 **Sumario de la invención**

Se proporciona una forma farmacéutica sólida, como se divulga en la reivindicación 1, que comprende al menos un principio farmacéutico activo (PFA) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al menos un polímero hidrófilo de bajo peso molecular, al menos un polímero hidrófilo de alto peso molecular, y un sistema efervescente, donde la forma farmacéutica sólida comprende al menos un puntaje.

Otros aspectos e iteraciones de la divulgación se describen con más detalle a continuación.

Breve descripción de los dibujos

45 La **Fig. 1** presenta vistas de un comprimido oval con puntajes de tipo E. **(A)** muestra una vista frontal y **(B)** presenta una vista lateral.

La **Fig. 2** muestra una vista frontal de un comprimido ovalado con un puntaje de tipo C.

50 **Descripción detallada de la invención**

La presente divulgación proporciona formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata que tienen propiedades disuasorias del abuso que también comprenden al menos un puntaje. El puntaje permite la división de la forma farmacéutica sólida cuando se desea menos de una dosis completa de la forma farmacéutica sólida. El puntaje es funcional cuando la forma farmacéutica sólida se puede dividir en partes iguales con pérdida mínima de masa, y cuando las partes divididas contienen cantidades iguales del principio activo y conservan las características de liberación inmediata y de disuasión del abuso de la forma farmacéutica sólida intacta. También se proporcionan procedimientos para preparar las formas farmacéuticas sólidas disuasorias del abuso de liberación inmediata ranuradas.

60 **(I) Formas farmacéuticas sólidas**

Un aspecto de la presente divulgación proporciona formas farmacéuticas sólidas que tienen propiedades de disuasión de liberación inmediata y de disuasión del abuso que también comprenden al menos un puntaje. A continuación se detallan las propiedades de las formas farmacéuticas sólidas ranuradas y partes de las mismas, las características de liberación de las formas farmacéuticas sólidas y las propiedades disuasorias del abuso de las formas farmacéuticas sólidas.

(a) Puntajes

La forma de la forma farmacéutica sólida que comprende al menos un puntaje puede variar. Por ejemplo, la forma farmacéutica sólida puede tener, sin límite, una forma sustancialmente ovalada, elipsoide, rectangular, discoidal, circular, cuadrada, triangular o hexagonal. La forma de la forma farmacéutica sólida es tal que la forma farmacéutica sólida comprende una superficie superior y una superficie inferior. Las superficies superior e/o inferior pueden ser sustancialmente lisas (planas). Como alternativa, las superficies superior e/o inferior pueden ser convexas porque la parte central de la superficie se eleva con respecto a los bordes periféricos de la superficie. En algunas realizaciones, la forma farmacéutica sólida puede comprender una banda circunferencial (bulto). Ejemplos no limitantes de unidades farmacéuticas sólidas adecuadas incluyen comprimidos, cápsulas y píldoras. En realizaciones ejemplares, la forma farmacéutica sólida es un comprimido. El comprimido puede ser, sin límite, comprimido, compactado, moldeado, prensado, monolítico, estratificado, extruido, no recubierto, o recubierto.

El tipo de puntaje en la forma farmacéutica sólida puede variar. Por ejemplo, el puntaje puede ser un puntaje convencional (tipo E; véase la **Fig.1**), un puntaje decreciente (tipo C; véase la **Fig. 2**), un puntaje sobresaliente convencional (tipo A), un puntaje sensible a la presión (tipo G), un puntaje directo (tipo D), un puntaje corto (tipo B) o un puntaje parcial (tipo H). La forma del puntaje puede variar. Por ejemplo, el puntaje puede ser una ranura en forma de V, una ranura en forma de U, combinaciones o variaciones de las mismas. El ángulo interno de la ranura puede oscilar entre aproximadamente 30° y aproximadamente 150°. En una realización, la ranura puede tener una forma de V con un ángulo interior de aproximadamente 90°. La profundidad de la ranura también puede variar. En diversas realizaciones, la profundidad de la ranura puede oscilar entre aproximadamente el 2 % y aproximadamente el 30 % del espesor total de la forma farmacéutica sólida

En algunas realizaciones, la forma farmacéutica sólida puede comprender un puntaje, localizándose el puntaje en la superficie superior o en la superficie inferior de la forma farmacéutica. Como alternativa, la forma farmacéutica sólida puede comprender un primer puntaje en la superficie superior y un segundo puntaje en la superficie inferior (véase la **Fig. 1B**). En realizaciones en las que la forma farmacéutica sólida comprende un solo puntaje en una o ambas superficies, el puntaje se localiza centralmente de manera que dividir las forma farmacéutica sólida ranurada produce dos porciones (o mitades) farmacéuticas sólidas de igual tamaño. Generalmente, el puntaje es paralelo al eje más corto de la forma farmacéutica sólida.

La forma farmacéutica sólida puede comprender dos o más puntajes en las superficies superior e/o inferior. Por ejemplo, una o ambas superficies pueden comprender dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete o más puntajes. En los casos donde la forma farmacéutica sólida comprende dos puntajes paralelos en una a ambas superficies, la división de la forma farmacéutica sólida ranurada produce tres porciones farmacéuticas sólidas (o tercios) de igual tamaño. En los casos donde la forma farmacéutica sólida comprende dos partes que se cruzan o tres puntajes paralelos en una o ambas superficies, la división de la forma farmacéutica sólida ranurada produce cuatro porciones (o cuartos) farmacéuticas sólidas de igual tamaño.

En general, el puntaje de la forma farmacéutica sólida es un puntaje funcional. Un puntaje es funcional si la forma farmacéutica sólida se puede dividir manualmente (*es decir* a mano) o mecánicamente (*es decir*, usando un divisor de comprimidos) en porciones farmacéuticas sólidas de igual tamaño, con una pérdida mínima de masa. Las porciones farmacéuticas sólidas divididas tienen pesos similares y contenidos similares (*es decir*, cada porción farmacéutica sólida dividida tiene una fracción equivalente del principio activo presente en la forma farmacéutica sólida intacta). Por ejemplo, la desviación estándar relativa (DER) del peso medio de las porciones farmacéuticas sólidas divididas puede ser inferior a aproximadamente 5 %. En general, la pérdida de masa tras la división es inferior a 3,0 %. En algunas realizaciones, la pérdida de masa tras la división es inferior a aproximadamente 2,8 %, 2,6 %, 2,4 %, 2,2 %, 2,0 %, 1,8 %, 1,6 %, 1,4 %, 1,2 %, 1,0 %, 0,8 %, 0,6 %, 0,4 %, 0,2 %, 0,1 %, 0,08 %, 0,06 %, 0,04 %, 0,02 % o 0,01 %. Las porciones farmacéuticas sólidas divididas generalmente tienen una friabilidad de menos de aproximadamente 1 %. En diversas realizaciones, las porciones farmacéuticas sólidas divididas pueden tener una friabilidad de menos de aproximadamente 0,9 %, 0,8 %, 0,7 %, 0,6 %, 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 %, 0,1 %, 0,08 %, 0,06 %, 0,04 %, 0,02 %, 0,01 %, 0,005 % o 0,001 %.

Las porciones farmacéuticas sólidas divididas también muestran los mismos perfiles de disolución y propiedades disuasorias del abuso que la forma farmacéutica sólida intacta. La disolución *in vitro* se puede medir como se detalla a continuación en la sección (I) (c). En algunas realizaciones, las porciones farmacéuticas sólidas divididas pueden tener una liberación media de aproximadamente 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 99 % del PFA en 45 minutos en el agua. En otras realizaciones, las porciones farmacéuticas sólidas divididas pueden tener una liberación media de aproximadamente 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 99 % del PFA en 30 minutos en el agua.

De forma similar a la forma farmacéutica sólida intacta, las porciones farmacéuticas sólidas divididas impiden el abuso por inhalación porque son resistentes al aplastamiento, trituración o pulverización para formar un polvo que comprende partículas pequeñas. Los medios para determinar la resistencia al aplastamiento, trituración o pulverización se detallan a continuación en la sección (I) (d). En realizaciones en las que las porciones farmacéuticas sólidas divididas se someten a 6 minutos de molienda en un molino de alto cizallamiento para formar

partículas, más del 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o el 95 % de las partículas tienen un diámetro medio de al menos 250 micrómetros.

De forma similar, las porciones farmacéuticas sólidas divididas también son resistentes al abuso por extracción o inyección porque las porciones farmacéuticas sólidas divididas o fragmentos de las mismas forman mezclas viscosas o geles cuando entran en contacto con pequeños volúmenes de disolventes adecuados, como se detalla a continuación en la sección (I) (d).

(b) Componentes

Las formas farmacéuticas sólidas divulgadas en el presente documento comprenden al menos un polímero hidrófilo de bajo peso molecular, al menos un polímero hidrófilo de alto peso molecular, y un sistema efervescente, como se hace referencia en la reivindicación 1. La combinación de polímeros hidrófilos de diferentes tamaños moleculares y el sistema efervescente produce una forma farmacéutica sólida de liberación inmediata disuasoria del abuso funcional.

(i) Polímeros hidrófilos

Las formas farmacéuticas sólidas divulgadas en el presente documento comprenden polímeros hidrófilos de diferentes pesos moleculares. La expresión "polímero hidrófilo" se refiere a un polímero con afinidad por el agua de manera que se absorbe fácilmente y/o se disuelve en agua o en una solución acuosa. Los polímeros hidrófilos pueden ser solubles en agua o en una solución acuosa y/o hinchables en agua o en una solución acuosa. Los polímeros que se hinchan en agua o en una solución acuosa pueden denominarse polímeros gelificantes.

Una diversidad de polímeros hidrófilos es adecuada para su uso en las formas farmacéuticas sólidas. El polímero hidrófilo puede ser natural, semisintético o sintético. En algunas realizaciones, el polímero hidrófilo puede ser un óxido de polialquileno tal como óxido de polietileno (OPE), óxido de polipropileno, combinaciones de los mismos o copolímeros de los mismos. En otras realizaciones, el polímero hidrófilo puede ser un éter de celulosa, que es un derivado de celulosa en el que los átomos de hidrógeno de los grupos hidroxilo están reemplazados por grupos alquilo. Ejemplos no limitantes de éteres de celulosa adecuados incluyen hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa (CMC), metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa y similares. En otras realizaciones más, el polímero hidrófilo puede ser un polialquilenglicol tal como polietilenglicol (PEG) (p. ej., PEG 1.000, PEG 2.000, PEG 3.300, PEG 4.000, PEG 5.000, PEG 6.000, PEG 8.000, PEG 10.000, PEG 20.000, PEG 30.000) procedentes de los mismos, combinaciones de los mismos y copolímeros de los mismos. En realizaciones adicionales, el polímero hidrófilo puede ser un poloxámero, que es un copolímero tri-bloque difuncional de óxido de etileno y óxido de polipropileno (disponible con los nombres comerciales KOLLIPHOR® o PLURONIC®). Los poloxámeros disponibles incluyen poloxámeros 101, 105, 108, 122, 123, 124, 181, 182, 183, 184, 185, 188, 212, 215, 217, 231, 234, 235, 237, 238, 282, 284, 288, 331, 333, 334, 335, 338, 401, 402, 403 y 407, donde los dos primeros dígitos multiplicados por 100 proporcionan la masa molecular aproximada y el último dígito multiplicado por 10 proporciona el porcentaje del contenido de óxido de polioxietileno. En una realización, el polímero hidrófilo puede ser el poloxámero 407. El polímero hidrófilo puede ser un polisacárido. Los polisacáridos adecuados incluyen, sin límite, celulosas, almidones, pectinas, quitinas, gomas (es decir, polisacáridos procedentes de plantas o microbios), combinaciones de los mismos o derivados de los mismos. Ejemplos no limitantes de gomas adecuadas incluyen, goma de xantano, goma de acacia, goma diutan, goma gellan, goma guar, goma de fenogreco goma de algarrobo, pululano, goma welan o combinaciones de las mismas. Además, el polímero hidrófilo puede ser un ácido policarboxílico tal como ácido poliacrílico, poli (acrilamida-co-ácido acrílico), polimetacrilato, polihidroxietilmetacrilato, combinaciones, o copolímeros de los mismos. El polímero hidrófilo puede ser una poliamina tal como polietilenimina, polivinilamina o similares. El polímero hidrófilo puede ser un polipéptido tal como gelatina, albúmina, polilisina, proteína de soja, y así sucesivamente. El polímero hidrófilo puede ser un alcohol poliolefinico (tal como poli (alcohol vinílico), o una polivinillactama (tal como, p. ej., polivinilpirrolidona, polivinilcaprolactama, y similares). El polímero hidrófilo también puede ser una combinación o un copolímero de cualquiera de los anteriores.

(ii) Polímero hidrófilo de bajo peso molecular

Las formas farmacéuticas sólidas comprenden al menos un polímero hidrófilo de bajo peso molecular. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "polímero de bajo peso molecular" se refiere a un polímero que tiene un peso molecular medio de no más de 250.000 Da. El peso molecular medio de un polímero de bajo peso molecular puede oscilar entre aproximadamente 250.000 y aproximadamente 200.000 Da, entre aproximadamente 200.000 y aproximadamente 150.000 Da, entre aproximadamente 150.000 y aproximadamente 125.000 Da, entre aproximadamente 125.000 y aproximadamente 100.000 Da, entre aproximadamente 100.000 y aproximadamente 75.000 Da, entre aproximadamente 75.000 y aproximadamente 50.000 Da, entre aproximadamente 50.000 y aproximadamente 25.000 Da, o entre aproximadamente 25.000 y aproximadamente 1.000 Da. La forma farmacéutica sólida de la invención comprende un polímero hidrófilo que tiene un peso molecular medio de no más de 250.000 Da. La forma farmacéutica sólida puede comprender un polímero hidrófilo que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 250.000 Da o menos. La forma farmacéutica sólida puede comprender un polímero

hidrófilo que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 100.000 Da o menos, La forma farmacéutica sólida puede comprender un polímero hidrófilo que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 30.000 Da o menos.

- 5 La forma farmacéutica sólida de la invención comprende al menos un polímero hidrófilo que tiene un peso molecular medio de no más de 250.000 Da. La forma farmacéutica sólida puede comprender dos polímeros hidrófilos, siendo el peso molecular medio de cada uno de no más de aproximadamente 250.000 Da. La forma farmacéutica sólida puede comprender tres polímeros hidrófilos, siendo el peso molecular medio de cada uno de no más de aproximadamente 250.000 Da. La forma farmacéutica sólida puede comprender cuatro polímeros hidrófilos, siendo el peso molecular medio de cada uno de no más de aproximadamente 250.000 Da. La forma farmacéutica sólida puede comprender cinco polímeros hidrófilos, siendo el peso molecular medio de cada uno de no más de 250.000 Da. Ejemplos de polímeros hidrófilos adecuados se detallan anteriormente en la sección (I) (a) (i).

- 15 La forma farmacéutica sólida puede comprender óxido de polietileno que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 100.000 Da, o un peso molecular medio de aproximadamente 200.000 Da. La forma farmacéutica sólida puede comprender hidroxipropilmetilcelulosa que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 100.000 Da., de aproximadamente 150.000, o que oscila entre aproximadamente 200.000 y aproximadamente 220.000 Da. La forma farmacéutica sólida puede comprender carboximetilcelulosa (de sodio) que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 30.000 Da, o un peso molecular medio de aproximadamente 90.000 Da. La forma farmacéutica sólida puede comprender polietilenglicol que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 3.300 Da, de aproximadamente 5.000 Da, o de aproximadamente 10.000 Da. La forma farmacéutica sólida puede comprender un poloxámero que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 10.000 Da o menos.

- 25 La cantidad del polímero hidrófilo de bajo peso molecular presente en la forma farmacéutica sólida puede variar y variará dependiendo de las propiedades deseadas de la composición farmacéutica, así como de la identidad y las cantidades de otros componentes presentes en la forma farmacéutica. En general, la cantidad del polímero hidrófilo de bajo peso molecular presente puede oscilar entre aproximadamente el 5 % y aproximadamente el 50 % en peso de la forma farmacéutica sólida. En diversas realizaciones, la cantidad del polímero hidrófilo de bajo peso molecular puede oscilar entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 10 %, entre aproximadamente 10 % y aproximadamente 15 %, entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 20 %, entre aproximadamente 20 % y aproximadamente 25 %, entre aproximadamente 25 % y aproximadamente 30 %, entre aproximadamente 30 % y aproximadamente 40 %, entre aproximadamente 40 % y aproximadamente 50 % en peso de la forma farmacéutica sólida. La cantidad de polímero de bajo peso molecular presente puede oscilar entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 45 % en peso de la forma farmacéutica sólida. La cantidad del polímero de bajo peso molecular presente puede oscilar entre aproximadamente 20 % y aproximadamente 40 % en peso de la forma farmacéutica sólida.

40 (iii) Polímero hidrófilo de alto peso molecular

- La forma farmacéutica sólida divulgada en el presente documento también comprende al menos un polímero hidrófilo de alto peso molecular. Un "polímero de alto peso molecular", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un polímero que tiene un peso molecular medio de al menos 400.000 Da. En general, el peso molecular medio del polímero de alto peso molecular puede oscilar entre aproximadamente 400.000 y aproximadamente 15.000.000 Da. Por ejemplo, el polímero de alto peso molecular puede tener un peso molecular medio que oscila entre aproximadamente 400.000 y aproximadamente 600.000 Da, entre aproximadamente 600.000 y aproximadamente 800.000 Da, entre aproximadamente 800.000 y aproximadamente 1.000.000 Da, entre aproximadamente 1.000.000 y aproximadamente 4.000.000 Da, entre aproximadamente 4.000.000 y aproximadamente 8.000.000 Da, entre aproximadamente 8.000.000 y aproximadamente 12.000.000 Da, o entre aproximadamente 12.000.000 y aproximadamente 15.000.000 Da. La forma farmacéutica sólida puede comprender un polímero hidrófilo que tiene un peso molecular medio de al menos aproximadamente 4.000.000 Da. La forma farmacéutica sólida puede comprender un polímero hidrófilo que tiene un peso molecular medio de al menos aproximadamente 1.000.000 Da. La forma farmacéutica sólida puede comprender un polímero hidrófilo que tiene un peso molecular medio de al menos aproximadamente 800.000 Da.

- 55 En una realización, la forma farmacéutica sólida de la invención comprende al menos un polímero hidrófilo que tiene un peso molecular medio de al menos 400.000 Da. Por ejemplo, la forma farmacéutica sólida puede comprender dos polímeros hidrófilos, siendo el peso molecular medio de cada uno de al menos aproximadamente 400.000 Da. La forma farmacéutica sólida puede comprender tres polímeros hidrófilos, siendo el peso molecular medio de cada uno de al menos aproximadamente 400.000 Da. La forma farmacéutica sólida puede comprender cuatro polímeros hidrófilos, siendo el peso molecular medio de cada uno de al menos aproximadamente 400.000 Da. Ejemplos de polímeros hidrófilos adecuados se detallan anteriormente en la sección (I) (a) (i).

- 65 En una realización ejemplar, la forma farmacéutica sólida comprende óxido de polietileno que tiene un peso molecular medio de al menos aproximadamente 1.000.000 Da. En otra realización ejemplar, la forma farmacéutica sólida comprende óxido de polietileno que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 4.000.000 Da. En

una realización ejemplar adicional, la forma farmacéutica sólida comprende goma de xantano que tiene un peso molecular medio de al menos aproximadamente 1.000.000 Da. En otra realización ejemplar más, la forma farmacéutica sólida comprende hidroxipropilcelulosa que tiene un peso molecular medio de al menos

5 La cantidad del polímero hidrófilo de alto peso molecular presente en la forma farmacéutica sólida puede variar y variará dependiendo de las propiedades deseadas de la composición farmacéutica, así como de la identidad y las cantidades de otros componentes presentes en la composición. En general, la cantidad de polímero de alto peso molecular presente puede oscilar entre 0,1 % y 30 % en peso de la forma farmacéutica sólida. En realizaciones
10 ejemplares, la cantidad de polímero de alto peso molecular presente puede oscilar entre aproximadamente 0,1 % y aproximadamente 0,3 %, entre aproximadamente 0,3 % y aproximadamente 1 %, entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 3 %, entre aproximadamente 3 % y aproximadamente 10 %, o entre aproximadamente 10 % y aproximadamente 30 % en peso de la forma farmacéutica sólida. En una realización ejemplar, la cantidad del
15 polímero hidrófilo de alto peso molecular presente puede oscilar entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 15 % en peso de la forma farmacéutica sólida. La cantidad del polímero hidrófilo de alto peso molecular presente puede oscilar entre aproximadamente 2 % y aproximadamente 10 % en peso de la forma farmacéutica sólida.

(iv) Sistema efervescente

20 Las formas farmacéuticas sólidas divulgadas en el presente documento también comprenden un sistema efervescente. Tal como se usa en el presente documento, un "sistema efervescente" se refiere a un sistema que generalmente comprende un componente ácido y un componente base, donde el sistema libera dióxido de carbono al entrar en contacto con una solución acuosa. Sin estar ligado a teoría alguna particular, se cree que el sistema efervescente facilita la disolución rápida del PFA a partir de una composición que comprende la combinación de
25 polímeros hidrófilos de bajo y alto peso molecular.

El componente ácido del sistema efervescente puede ser un ácido orgánico, un ácido inorgánico o una combinación de los mismos. Ejemplos no limitantes de ácidos adecuados incluyen ácido adípico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido glutárico, ácido láctico, ácido láurico, ácido málico, ácido maléico, ácido malónico,
30 ácido oxálico, ácido ftálico, ácido sórbico, ácido succínico, ácido tartárico, fosfato de amonio, bitartrato de potasio, fosfato de potasio, fosfato de dipotasio, pirofosfato de disodio, pirofosfato de ácido de sodio, fosfato de sodio, fosfato de disodio y combinaciones de los mismos. En realizaciones ejemplares, el componente ácido del sistema efervescente puede ser un ácido orgánico. En una realización ejemplar, el componente ácido puede ser ácido tartárico. En otras realizaciones, el componente ácido del sistema efervescente puede ser un ácido inorgánico.

35 El componente ácido del sistema efervescente se puede procesar conjuntamente con un polialquilenglicol o un poloxámero. Los polialquilenglicoles y poloxámeros adecuados se detallan anteriormente en la sección (I) (a) (i). El ácido y el polialquilenglicol/poloxámero se pueden procesar conjuntamente mediante una diversidad de medios que incluyen, sin límite, granulación por fusión en caliente, granulación por fusión en caliente fluidizada, mezcla por
40 fusión en caliente, granulación en húmedo, mezcla por pulverización líquida y similares. La cantidad de polialquilenglicol/poloxámero coprocesada con el ácido puede variar y variará. En general, la relación de peso a peso del ácido al polialquilenglicol/poloxámero puede oscilar entre aproximadamente 1:0,01 y aproximadamente 1:0,5.

45 El componente base del sistema efervescente puede ser un bicarbonato, un carbonato o una combinación de los mismos. 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 combinaciones de los mismos. Ejemplos no limitantes de bases adecuadas incluyen bicarbonato de amonio, bicarbonato de calcio, bicarbonato de litio,
50 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 glicina de sodio, sesquicarbonato de sodio, carbonato de cinc y combinaciones de los mismos. En realizaciones ejemplares, la base puede ser un bicarbonato de metal alcalino. En una realización ejemplar, la base puede ser bicarbonato de sodio. En otra realización ejemplar, la base puede ser bicarbonato de sodio tratado con calor (por ejemplo, EfferSoda©12).

55 La relación mol a mol del componente ácido al componente base en el sistema efervescente también puede variar dependiendo, por ejemplo, de la identidad del ácido y la base. En general, la relación mol a mol del componente ácido al componente base en el sistema efervescente puede oscilar entre aproximadamente 1:0,2 a aproximadamente 1:5. Por ejemplo la relación mol a mol del componente ácido al componente base en el sistema
60 efervescente puede ser de aproximadamente 1:0,2, aproximadamente 1:0,25, aproximadamente 1:0,33, aproximadamente 1:0,5, aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:2, aproximadamente 1:3, aproximadamente 1:4, aproximadamente 1:5 o cualquier relación entre ellos. En una realización ejemplar, la relación mol a mol del componente ácido al componente base en el sistema efervescente puede oscilar entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 1:3. En otra realización ejemplar, la relación mol a mol del componente ácido al componente base
65 en el sistema efervescente puede ser de aproximadamente 1:2.

La cantidad del sistema efervescente presente en la forma farmacéutica sólida puede variar y variará dependiendo de la identidad de los otros componentes y las propiedades deseadas de la composición farmacéutica. En general, la cantidad del sistema efervescente presente puede oscilar entre aproximadamente 20 % y aproximadamente 90 % en peso de la forma farmacéutica sólida. La cantidad del sistema efervescente presente puede ser de aproximadamente 20 % a aproximadamente 30 %, de aproximadamente 30 % a aproximadamente 40 %, de aproximadamente 40 % a aproximadamente 50 %, de aproximadamente 50 % a aproximadamente 60 %, de aproximadamente 60 % a aproximadamente 70 %, de aproximadamente 70 % a aproximadamente 80 %, de aproximadamente 80 % a aproximadamente 90 % en peso de la forma farmacéutica sólida. La cantidad del sistema efervescente presente puede oscilar entre aproximadamente el 40 % y aproximadamente el 80 % en peso de la forma farmacéutica sólida. En una realización ejemplar, la cantidad del sistema efervescente presente puede oscilar entre aproximadamente el 50 % y aproximadamente el 70 % en peso de la forma farmacéutica sólida.

(v) PFA

La forma farmacéutica sólida divulgada en el presente documento comprende al menos un PFA que tiene potencial de abuso o una sal del mismo. Los PFA adecuados incluyen, sin límite, analgésicos opioides (*p. ej.*, adúlmina, alfentanilo, alocriptopina, alilprodina, alfaprodina, anileridina, aporfina, bencilmorfina, berberina, bicuculina, bicucina, bezitramida, buprenorfina, bulbocaprina, butrofanol, clonitaceno, codeína, desomorfinina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfonina, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambromo, dioxafetil butirato, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetilambuteno, etilmorfina, etonitaceno, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfonina, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorofanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopón, morfina, mirofina, narceína, nicomorfina, norlevorofenol, normetadona, nalorfina, nalbufeno, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, paraveretum, pentazocina, fenatoxona, fenomorfanol, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, propheptazina, promedol, properidina, propoxifeno, sufentanilo, tapentadol, tilidina y tramadol); agentes analgésicos no opioides (*p. ej.*, ácido acetilsalicílico, acetaminofeno, paracetamol, ibuprofeno, ketoprofeno, indometacina, diflunisol, naproxeno, ketorolac, diclofenaco, tolmetina, sulindaco, fenacetina, piroxicam y ácido mefamánico); agentes antiinflamatorios (*p. ej.*, glucocorticoides como alclometasona, fluciclonida, metilprednisolona, triamcinolona y dexametasona; agentes antiinflamatorios no esteroideos como celecoxib, deracoxib, ketoprofeno, lumiracoxib, meloxicam, parecoxib, rofecoxib y valdecoxib); agentes antitusivos (*p. ej.*, dextrometorfano, codeína, hidrocodona, caramifeno, carbetapentano y dextrometorfano); agentes antipiréticos (por ejemplo, ácido acetilsalicílico y acetaminofeno); agentes antibióticos (*p. ej.*, aminoglucósidos como amikacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, estreptomicina y tobramicina; carbacefem como loracarbef; carbapenémicos como certapenem, imipenem y meropenem; cefalosporinas como cefadroxilo, cefazolina, cefalexina, cefaclor, cefamandol, cefalexina, cefoxitina, cefprozil, cefuroxima, cefixima, cefdinir, cefditoren, cefoperazona, cefotaxima, cefpodoxima, ceftazidima, ceftibuten, ceftizoxima y ceftriaxona; macrólidos como azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina y troleandomicina; monobactam; 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 trimetopim-sulfametoazol; tetraciclinas tales como demeclociclina, doxiciclina, minociclina y oxitetraciclina); agentes antimicrobianos (por ejemplo, ketoconazol, amoxicilina, cefalexina, miconazol, econazol, aciclovir y nelfinavir); agentes antivirales (*p. ej.*, aciclovir, ganciclovir, oseltamivir y relenza); esteroides (por ejemplo, estradiol, testosterona, cortisol, aldosterona, prednisona y cortisona); agentes estimulantes de la anfetamina (*p. ej.*, anfetamina y fármacos anfetamínicos); agentes estimulantes no anfetamínicos (*p. ej.*, metilfenidato, nicotina y cafeína); agentes laxantes (*p. ej.*, bisacodilo, casantranol, sen y aceite de ricino); agentes antinauseas (*p. ej.*, dolasetrón, granisetrón, ondasetrón, troposetrón, meclizina y ciclizina); agentes anoréxicos (*p. ej.*, fenfluramina, dexfenfluramina, mazindol, fentermina y aminorex); agentes antihistamínicos (*p. ej.*, fencarol, cetirizina, cinarizina, etanidindol, azatadina, bromfeniramina, hidroxicina y clorfeniramina); agentes antiasmáticos (*p. ej.*, zileuton, montelukast, omalizumab, fluticasona y zafirlukast); agentes antiuréticos (*p. ej.*, desmopresina, vasopresina y lipresina); agentes antimigrañosos (*p. ej.*, naratriptán, frovatriptán, eletriptán, dihidroergotamina, zolmitriptán, almotriptán y sumatriptán); agentes antiespasmódicos (*p. ej.*, dicyclomina, hiosciamina y aceite de menta); agentes antidiabéticos (*p. ej.*, metformina, acarbosa, miglitol, pioglitazona, rosiglitazona, nateglinida, repaglinida, mitiglinida, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina, acetohexamida, clorpropamida, gliclazida, glibenclamol, gliburida, tolazamida y tolbutamida); agentes respiratorios (*p. ej.*, albuterol, efedrina, metaproterenol y terbutalina); agentes simpaticomiméticos (*p. ej.*, pseudoefedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, epinefrina, norepinefrina, dopamina y efedrina); agentes bloqueadores de H₂ (*p. ej.*, cimetidina, famotidina, nizatidina y ranitidina); agentes antihiperlipidémicos (*p. ej.*, clofibrato, colestiramina, colestipol, fluvastatina, atorvastatina, genfibrozil, lovastatina, niacina, pravastatina, fenofibrato, colesevalam y simvastatina); agentes antihipercolesterolemia (*p. ej.*, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, colestiramina, colestipol, colesevalam, ácido nicotínico, gemfibrozilo y ezetimiba); agentes cardiotónicos (*p. ej.*, digital, ubidecarenona y dopamina); agentes vasodilatadores (*p. ej.*, nitroglicerina, captopril, dihidralazina, diltiazem y dinitrato de isosorbida); agentes vasoconstrictores (*p. ej.*, dihidroergotamina y dihidroergotamina); anticoagulantes (*p. ej.*, warfarina, heparina e inhibidores del factor Xa); agentes sedantes (*p. ej.*, amobarbital, pentobarbital, secobarbital, clometiazol, hidrocloreto de difenhidramina y alprazolam); agentes hipnóticos (*p. ej.*, zaleplon, zolpidem, eszopiclona, zopiclona, hidrato de cloral y clometiazol); agentes anticonvulsivos (*p. ej.*, lamitrogen, oxicarbamezina,

fenitoína, mefenitoína, etosuximida, metsuccimida, carbamazepina, ácido valproico, gabapentina, topiramato, felbamato y fenobarbital); agentes de relajación muscular (*p. ej.*, baclofeno, carisorpodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, dantroleno de sodio, metaxalona, orfenadrina, bromureo de pancuronio y tizanidina); agentes antipsicóticos (*p. ej.*, fenotiazina, clorpromazina, flufenazina, perfenazina, proclorperazina, tioridazina, trifluoperazina, haloperidol, droperidol, pimozida, clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona, melperona y paliperidona); agentes antianxiolíticos (*p. ej.*, lorazepam, alprazolam, clonazepam, diazepam, buspirona, meprobamato y flunitrazepam); agentes antihiperactivos (*p. ej.*, metilfenidato, anfetamina y dextroanfetamina); agentes antihipertensivos (*p. ej.*, alfa-metildopa, clortalidona, reserpina, sicosingopina, rescinamina, prazosina, fentolamina, felodipina, propanolol, pindolol, labetalol, clonidina, captopril, enalapril y lisonopril); agentes antineoplásicos (*p. ej.*, taxol, actinomicina, bleomicina A2, mitomicina C, daunorrubicina, doxorrubicina, epirubicina, idarrubicina y mitoxantrona); agentes soporíferos (*p. ej.*, tartrato de zolpidem, eszopiclona, ramelteon y zaleplon); agentes tranquilizantes (por ejemplo, alprazolam, clonazepam, diazepam, flunitrazepam, lorazepam, triazolam, clorpromazina, flufenazina, haloperidol, loxapina, succinato, perfenazina, proclorpenazina, tiotixeno y trifluoperazina); agentes descongestionantes (*p. ej.*, efedrina, fenilefrina, nafazolina y tetrahidrozolina); betabloqueantes (*p. ej.*, doxazosina, levobunolol, pindolol, timolol maleato, bisoprolol, carvedilol y butoxamina); alfbloqueantes (*p. ej.*, doxazosina, prazosina, fenoxibenzamina, fentolamina, tamsulosina, alfuzosina y terazosina); hormonas no esteroideas (*p. ej.*, corticotropina, vasopresina, oxitocina, insulina, oxendolona, hormona tiroidea y hormona suprarrenal); agentes de mejora de la disfunción eréctil; agentes basados en hierbas (*p. ej.*, *glycyrhiza*, aloe, ajo, *nigella sativa*, rawolfia, coliflor de san Juan y valeriana); enzimas (*p. ej.*, lipasa, proteasa, amilasa, lactasa, lisozima y uroquinasa); agentes humorales (*p. ej.*, prostaglandinas, naturales y sintéticas, por ejemplo, PGE1, PGE2alfa, PGF2alfa, y el análogo de PGE1 misoprostol); energizantes psíquicos (*p. ej.*, 3-(2-aminopropil) indol y 3-(2-aminobutil) indol); agentes nutricionales; ácidos grasos esenciales; ácidos grasos no esenciales; vitaminas; minerales; y combinaciones de los mismos.

25 Cualquiera de los PFA mencionados anteriormente puede incorporarse en la forma farmacéutica sólida descrita en el presente documento en cualquier forma adecuada, tal como, por ejemplo, como una sal farmacéuticamente aceptable, una molécula cargada o no cargada, un complejo molecular, un solvato o hidrato, un pro-fármaco y, si es relevante, un isómero, un enantiómero, una mezcla racémica, y/o mezclas de los mismos. Además el PFA puede estar en cualquiera de sus formas cristalinas, semicristalinas, amorfas o polimorfas.

30 El PFA presente en la forma farmacéutica sólida de la invención tiene un potencial de abuso. Por ejemplo, el PFA, puede ser una agente analgésico opioide, un agente estimulante, un agente sedante, un agente hipnótico, un agente anti-anxiolítico o un agente relajante muscular.

35 El PFA presente en la forma farmacéutica sólida puede ser una combinación de un analgésico opioide y un analgésico no opioide, Los analgésicos opioides y no opioides adecuados se enumeran anteriormente.

40 En una realización preferente, el PFA, en la forma farmacéutica sólida puede ser un analgésico opioide. Ejemplos de analgésicos opioides incluyen oxiconona, oximorfona, hidrocodona, hidromorfona, codeína y morfina. En una realización ejemplar, el PFA puede ser clorhidrato de oxiconona. En otra realización ejemplar, el PFA, puede ser clorhidrato de oximorfona.

45 La cantidad del PFA en la forma farmacéutica sólida puede variar y variará dependiendo del agente activo. En realizaciones en las que el PFA es un analgésico opioide, la cantidad de opioide en la forma farmacéutica puede oscilar entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 160 mg. La cantidad de opioide en la forma farmacéutica sólida puede oscilar entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 10 mg, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 40 mg, entre aproximadamente 40 mg y aproximadamente 80 mg, o entre aproximadamente 80 mg y aproximadamente 160 mg. La cantidad de opioide en la forma farmacéutica sólida 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, 50 aproximadamente 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.

55 En realizaciones en las que el opioide es clorhidrato de oxiconona, la cantidad total de clorhidrato de oxiconona presente en la forma farmacéutica sólida puede oscilar entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 80 mg. La cantidad de clorhidrato de oxiconona en la forma farmacéutica sólida puede oscilar entre 2 mg y aproximadamente 10 mg, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 30 mg, o entre aproximadamente 30 mg y aproximadamente 80 mg. En realizaciones ejemplares, la cantidad de clorhidrato de oxiconona presente en la forma farmacéutica sólida 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.

60 En realizaciones en las que el opioide es clorhidrato de oxiconona, la cantidad total de clorhidrato de oxiconona presente en la forma farmacéutica sólida puede oscilar entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 80 mg. En determinadas realizaciones, la cantidad de clorhidrato de oximorfona presente en la forma farmacéutica sólida puede oscilar entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 10 mg, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 30 mg, o entre aproximadamente 30 mg y aproximadamente 80 mg. La cantidad de clorhidrato de oximorfona presente en la forma farmacéutica sólida puede ser de aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg,

aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, o aproximadamente 40 mg.

(vi) Lubricante

- 5 La forma farmacéutica sólida divulgada en el presente documento también puede comprender un lubricante. Ejemplos no limitantes adecuados incluyen estearato de metal tal como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, dióxido de silicio coloidal, aceites vegetales hidrogenados, sterotex, monoestearato de polioxietileno, polietilenglicol, estearilfumarato de sodio, benzoato de sodio, lauril sulfato de sodio, lauril sulfato de magnesio, aceite mineral ligero y combinaciones de los mismos. En realizaciones ejemplares, el lubricante puede ser un estearato de metal. En una realización ejemplar puede ser estearato de magnesio.

- 15 La cantidad de lubricante presente en la forma farmacéutica sólida puede variar y variará dependiendo de las identidades y las cantidades de otros componentes en la composición farmacéutica. En general, la cantidad de lubricante presente puede oscilar entre aproximadamente el 0,1 % y aproximadamente el 3 % en peso de la forma farmacéutica sólida. La cantidad de lubricante presente puede oscilar entre aproximadamente 0,1 % y aproximadamente 0,3 %, entre aproximadamente 0,3 % y aproximadamente 1 %, o entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 3 % en peso de la forma farmacéutica sólida. En realizaciones ejemplares, la cantidad de lubricante presente puede oscilar entre aproximadamente 0,01 % y aproximadamente 2 % en peso de la forma farmacéutica sólida. En una realización ejemplar, la cantidad de lubricante presente puede oscilar entre aproximadamente el 0,3 % y aproximadamente el 1 % en peso de la forma farmacéutica sólida.

(vii) Excipientes opcionales

- 25 Las formas farmacéuticas sólidas divulgadas en el presente documento pueden comprender además al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional. Ejemplos no limitantes de excipientes adecuados incluyen minerales de arcilla, aglutinantes, cargas, diluyentes, antioxidantes, agentes quelantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, agentes enmascaradores del sabor y combinaciones de los mismos.

- 30 Un mineral de arcilla se refiere a un filosilicato de aluminio hidratado o a un silicato de magnesio hidratado que comprende pequeñas partículas insolubles. La mezcla de un mineral de arcilla con un disolvente adecuado forma una dispersión coloidal de pequeñas partículas que no sedimentan. Ejemplos no limitantes de minerales de arcilla adecuados incluyen talco, bentonitas, caolinitas, nontronitas, montmorillonitas, pirofilitas, saponitas, sauconitas, vermiculitas y combinaciones de los mismos. En una iteración, el mineral de arcilla puede ser talco en polvo o talco micronizado.

- 35 Los aglutinantes adecuados incluyen, pero sin limitación, almidones, almidones pregelatinizados, gelatina, polivinilpirrolidona, celulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa, poli(acrilamidas), poliviniloxazolidona, poli (alcoholes vinílicos), alcohol de ácidos grasos C₁₂-C₁₈, polietilenglicol, polioles, sacáridos, oligosacáridos, polipéptidos, péptidos y combinaciones de los mismos.

- 40 Las cargas adecuadas incluyen carbohidratos, compuestos inorgánicos y polivinilpirrolidona. En diversas realizaciones, la carga puede ser sulfato de calcio, fosfato de calcio, silicato de calcio, celulosa microcristalina, almidón, almidones modificados, lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol o combinaciones de los mismos.

- 45 Ejemplos no limitantes de diluyentes adecuados para su uso 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 cualquiera de los anteriores.

- 50 Los antioxidantes adecuados incluyen, sin límite, 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-diterc-butilfenol, alfatocoferol y galato de propilo.

- 55 Ejemplos no limitantes de agentes quelantes adecuados incluyen ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y sus sales, ácido *N*-(hidroxietil) etilendiaminotetraacético, ácido nitrilotriacético (ANT), ácido etilen-bis (oxietilen-nitrilo) 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 (ADTP), etilendicisteína, ácido bis (aminoetanotiol) carboxílico, ácido trietilentetraaminahexaacético y ácido 1,2-diaminociclohexano-*N,N',N''*-tetraacético.

Los agentes aromatizantes se pueden elegir de entre aceites aromatizantes sintéticos y aromáticos aromatizantes y/o aceites naturales, extractos de plantas, hojas, flores, frutas y combinaciones de los mismos.

- 65 Los aditivos de color adecuados incluyen colores de alimentos, fármacos y cosméticos (A, F y C), colores de fármacos y cosméticos (F y C) o colores externos de fármacos y cosméticos (F y C ext.).

Los materiales enmascaradores del sabor incluyen éteres de celulosa; polietilenglicoles; alcohol de polivinilo; copolímeros de poli (alcohol vinílico) y polietilenglicol; monoglicéridos o triglicéridos; polímeros acrílicos; mezclas de polímeros acrílicos con éteres de celulosa; ftalato de acetato de celulosa; y combinaciones de los mismos.

- 5 La cantidad del uno o más excipientes adicionales en la forma farmacéutica sólida puede variar y variará dependiendo de la identidad del excipiente y las identidades y las cantidades de los otros componentes de la composición farmacéutica.

10 (viii) Recubrimiento de película opcional

- 10 En algunas realizaciones, la forma farmacéutica sólida puede comprender adicionalmente un recubrimiento de película opcional. Típicamente, el recubrimiento de película comprende al menos un polímero hidrófilo y el recubrimiento no afecta a las propiedades de liberación inmediata o de resistencia a la manipulación de la forma farmacéutica sólida. El recubrimiento de la película puede proporcionar protección contra la humedad, aspecto
15 potenciado, integridad mecánica aumentada, capacidad de ingestión mejorada, sabor mejorado y/o enmascaramiento de olores.

- Los recubrimientos de película son bien conocidos en la técnica, *p. ej.*, están disponibles en el mercado con el nombre comercial OPADRY®. Típicamente, un recubrimiento de película comprende al menos un polímero hidrófilo
20 y al menos un plastificante. Ejemplos no limitantes de polímeros adecuados incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, 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, poli (acetato de vinilo) ftalato y goma laca. Ejemplos de plastificantes adecuados incluyen, sin
25 límite, citrato de trietilo (CTE), citrato de acetiltriethyl (CATE), citrato de acetil tri-n-butilo (CATB), sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo y triacetina. El recubrimiento de película puede comprender opcionalmente agentes adicionales tales como un agente colorante, una carga, un agente aromatizante, un agente enmascarador del sabor, un tensoactivo, un agente atiadherente y/o un agente antiespumante. Ejemplos adecuados de estos agentes son bien
30 conocidos en la técnica y/o se detallan anteriormente.

30 (ix) Realizaciones ejemplares

- En realizaciones ejemplares, la forma farmacéutica sólida es un comprimido. La masa del comprimido puede oscilar
35 entre aproximadamente 300 mg y aproximadamente 600 mg o entre aproximadamente 400 mg y aproximadamente 500 mg. El comprimido puede tener un ancho que oscila entre aproximadamente 0,51 cm (0,2 pulgadas) y aproximadamente 1,02 cm (0,4 pulgadas) y una longitud que oscila entre aproximadamente 1,14 cm (0,45 pulgadas) y aproximadamente 1,9 cm (0,75 pulgadas). En una realización ejemplar, el comprimido puede tener un solo puntaje localizado centralmente en la superficie superior que es paralela al eje corto del comprimido. En otra realización
40 ejemplar, el comprimido puede tener un puntaje localizado centralmente en cada una de las superficies superior e inferior, siendo cada puntaje paralelo al eje corto del comprimido. El comprimido puede comprender de aproximadamente 20 % a aproximadamente 40 % en peso de un polímero hidrófilo que tiene un peso molecular medio de no más de aproximadamente 250.000 Da elegido de entre óxido de polietileno, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polietilenglicol, un poloxámero y combinaciones de los mismos; de aproximadamente
45 2 % a aproximadamente 10 % en peso de un polímero hidrófilo que tiene un peso molecular medio de al menos aproximadamente 400.000 Da elegido de entre óxido de polietileno, goma de xantano, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y combinaciones de los mismos; de aproximadamente 50 % a aproximadamente 70 % en peso de un sistema efervescente que comprende un componente ácido y un componente base; y un PFA elegido de entre oxiconona, oximorfona, hidrocodona, hidromorfona, codeína y morfina. El comprimido puede comprender
50 además un recubrimiento de película

50 **(c) Propiedades de liberación *in vitro***

- La forma farmacéutica sólida divulgada en el presente documento se formula de manera que el PFA en la
55 composición se libera rápidamente. Por tanto, la composición se denomina composición farmacéutica de liberación inmediata. Tal como se usa en el presente documento, "liberación inmediata" generalmente se refiere a una liberación media de al menos el 70 % del PFA en 45 minutos en agua. A diferencia de muchas composiciones de liberación inmediata, la forma farmacéutica sólida divulgada en el presente documento comprende una mezcla de polímeros hidrófilos de alto peso molecular y bajo peso molecular, tal como se define en la reivindicación 1. La composición divulgada, sin embargo, también comprende un sistema efervescente que facilita la disolución y la liberación rápida
60 del PFA.

- La disolución *in vitro* del PFA a partir de la forma farmacéutica sólida divulgada en el presente documento puede medirse usando un procedimiento de USP aprobado. Por ejemplo, la disolución puede medirse usando un aparato de paletas tipo 2 aprobado por la USP, a una velocidad de paleta de 50 rpm o 100 rpm, y una temperatura constante
65 de 37± 0,5 °C. La prueba de disolución puede realizarse en presencia de 500 ml, 900 ml o 1.000 ml de un medio de disolución adecuado (*p. ej.*, que tiene un pH de 1,0 a 6,8). Ejemplos no limitantes de medios de disolución

adecuados incluyen agua, tampón fosfato (pH 6,8), tampón acetato (pH 4,5) y HCl 0,1 N.

Las formas farmacéuticas sólidas divulgadas en el presente documento proporcionan la liberación inmediata del PFA. La forma farmacéutica sólida puede tener una liberación media de aproximadamente 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o el 99 % del PFA en 45 minutos en agua; o, como alternativa, aproximadamente 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o el 99 % del PFA en 30 minutos en agua.

(d) Propiedades disuasorias de abuso

Las formas farmacéuticas sólidas divulgadas en el presente documento tienen características disuasorias de abuso. La mezcla de polímeros hidrófilos y el sistema efervescente transmite suficiente integridad mecánica (*es decir*, resistencia, dureza *etc.*) a la forma farmacéutica sólida de manera que es resistente al aplastamiento, trituración, corte o pulverización para formar un polvo que comprende partículas pequeñas. Además, debido a que algunos de los polímeros hidrófilos de la composición son polímeros gelificantes, el contacto con un pequeño volumen de un disolvente adecuado conduce a la formación de una mezcla o gel viscoso.

La integridad mecánica de la forma farmacéutica sólida se puede evaluar midiendo la dureza o la resistencia al aplastamiento de la forma farmacéutica sólida. La dureza de la forma farmacéutica sólida puede medirse usando cualquiera de los numerosos probadores de dureza, que son bien conocidos en la técnica. En general, la composición farmacéutica sólida tiene una dureza o una resistencia al aplastamiento de al menos 4,53 kg (10 kilolibras (klb)). La composición farmacéutica sólida puede tener una dureza o una resistencia al aplastamiento que oscila entre aproximadamente 4,53 kg (10 klb) y aproximadamente 9,06 kg (20 klb), entre aproximadamente 9,06 kg (20 klb) y aproximadamente 13,6 kg (30 klb), entre aproximadamente 13,6 kg (30 klb) y aproximadamente 18,1 kg (40 klb), o más de aproximadamente 18,1 kg (40 klb). En determinadas realizaciones ejemplares, la dureza o la resistencia al aplastamiento de la composición farmacéutica sólida es inferior a aproximadamente 22,6 kg (50 klb).

La integridad mecánica de la forma farmacéutica sólida también puede evaluarse midiendo la distribución del tamaño de partícula después de machacar, triturar, o pulverizar la composición en un aparato adecuado durante un periodo de tiempo específico. En algunas realizaciones, la(s) forma(s) farmacéutica(s) sólida(s) intacta(s) o porciones de la(s) misma(s) (*p. ej.*, generadas a través de medios de corte manuales o mecánicos incluyendo el uso de una cuchilla de afeitar, un cuchillo, una tijera, un divisor de comprimidos, un martillo, un mazo, un mortero y mano de mortero, unos alicates, unos alicates de bloqueo, un tornillo de banco u otros dispositivos comúnmente disponibles) se pueden triturar o moler en una trituradora de café, una trituradora de especias, una trituradora de nueces, un molinillo de café, una licuadora, un molino de alta cizalladura, un molino de bolas, un co-molino, una trituradora de píldoras, una trituradora de comprimidos u otros aparatos de trituración/molienda. El tiempo de trituración/molienda (*es decir*, el tiempo total que el aparato está triturando/moliendo activamente) puede variar. En diversas realizaciones, el tiempo de trituración/molienda puede ser de al menos 3 minutos, al menos 6 minutos, al menos 12 minutos, al menos 15 minutos, al menos 20 minutos, al menos 30 minutos, al menos 45 minutos o al menos 60 minutos. El tiempo de trituración/molienda puede ser continuo, o puede ser intermitente. Al triturar/moler la forma farmacéutica sólida no se forma un polvo fino. Más bien, debido a la integridad mecánica de la forma farmacéutica sólida, la trituración/molienda de la forma farmacéutica sólida o porciones de la misma produce una pluralidad de partículas. En diversas realizaciones, al menos el 5 %, al menos aproximadamente el 10 %, al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 30 %, al menos aproximadamente el 50 % o al menos aproximadamente el 70 % de las partículas tienen diámetros medios de al menos 250 micrómetros. Debido a que la forma farmacéutica sólida divulgada en el presente documento es resistente a formar un polvo fino mediante aplastamiento, trituración o pulverización, impide el abuso por inhalación.

Además, la forma farmacéutica sólida divulgada en el presente documento, ya sea entera, aplanada, rota, machacada o pulverizada, forma una mezcla viscosa o gel cuando se mezcla con un pequeño volumen de un disolvente adecuado. El volumen puede ser de aproximadamente 3 ml, 5 ml o 10 ml. Los disolventes adecuados incluyen agua, alcoholes tales como etanol, ácidos tales como ácido acético, zumo de frutas y mezclas de cualquiera de los anteriores. La viscosidad del gel evita que el material se extraiga a través de una aguja de jeringa de inyección. En consecuencia, las formas farmacéuticas sólida divulgadas en el presente documento son resistentes al abuso por extracción, filtración y/o inyección.

(II) Procedimientos de preparación de formas farmacéuticas sólidas ranuradas

Otro aspecto la divulgación abarca procedimientos para preparar las formas farmacéuticas sólidas que comprenden al menos un puntaje. Los procedimientos comprenden: (a) formar una mezcla que comprende al menos un polímero hidrófilo de bajo peso molecular, al menos un polímero hidrófilo de alto peso molecular y un sistema efervescente; (b) formar la mezcla en una unidad farmacéutica sólida ranurada; y (c) calentar la unidad farmacéutica sólida ranurada para formar la forma farmacéutica sólida ranurada. La forma farmacéutica sólida ranurada opcionalmente puede recubrirse con un recubrimiento de película.

(a) Formar una mezcla

La primera etapa del procedimiento comprende formar una mezcla que comprende los componentes de la forma farmacéutica sólida, que se detallan anteriormente en la sección (I) (b). En general, la mezcla comprende al menos un PFA, al menos un polímero hidrófilo que tiene un peso molecular medio de no más de aproximadamente 250.000 Da, al menos un polímero hidrófilo que tiene un peso molecular medio de al menos aproximadamente 400.000 Da, un sistema efervescente que comprende un componente ácido y un componente base, y un lubricante. Los componentes se pueden combinar en cualquier orden o se pueden mezclar previamente en diversas combinaciones antes de combinarse entre sí. Por ejemplo, en una realización, el componente ácido del sistema efervescente puede procesarse conjuntamente con un polialquilenglicol o un poloxámero antes de mezclarse con el resto de componentes. En otra realización, el PFA se puede combinar con algunos de los componentes antes de combinarse con el resto de los componentes. Por tanto, es posible una diversidad de esquemas de mezcla ordenada.

La mezcla que comprende los componentes de la composición farmacéutica puede formarse mezclando, mezclando con rodillos, mezclando con tambor, mezclando con cizalla, mezclando en seco, cortando con cuchilla, moliendo, moliendo con rodillos, granulando, granulando en seco (*p. ej.*, pre-comprimiendo o compactando con rodillo), granulando en húmedo (*p. ej.*, granulación en lecho fluido, granulación de alto cizallamiento), y otras técnicas de mezclado conocidas en la técnica.

(b) Formar una unidad farmacéutica sólida ranurada

El procedimiento comprende además formar la mezcla de la etapa (a) en una unidad farmacéutica sólida ranurada. El puntaje o puntajes se pueden fijar a la unidad farmacéutica sólida seleccionando los troqueles y/o punzones adecuados. Los medios para formar unidades farmacéuticas sólidas son bien conocidos en la técnica. Véase, *p. ej.*, Gennaro, AR, editor. "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 21ª ed., Williams y Williams, y en la "Physician's Desk Reference", 2006, Thomson Healthcare. Las unidades farmacéuticas sólidas adecuadas se describen anteriormente en la sección (I) (a). En general, la forma farmacéutica sólida se formula para la administración oral.

(c) Calentar la unidad farmacéutica sólida ranurada

El procedimiento comprende adicionalmente calentar la unidad farmacéutica sólida ranurada. Esta etapa de calentamiento seca y cura la forma farmacéutica sólida ranurada, donde la forma farmacéutica sólida curada puede tener propiedades o características mejoradas con relación a una forma farmacéutica sólida no curada. Por ejemplo, la etapa de calentamiento puede eliminar el agua de la forma farmacéutica sólida, protegiendo así el sistema efervescente de la efervescencia prematura. Además, la etapa de calentamiento puede plastificar algunos de los polímeros, lo que conduce a una mayor resistencia al aplastamiento/pulverización y a una liberación más rápida del PFA.

En general, la etapa de calentamiento se produce a una temperatura inferior a aproximadamente 90 °C. En diversas realizaciones, la unidad farmacéutica sólida ranurada puede calentarse 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 oscilar entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 80 °C.

La duración de la etapa de calentamiento puede variar y variará dependiendo de los componentes de la forma farmacéutica sólida y la temperatura de calentamiento. La duración de la etapa de calentamiento puede oscilar entre aproximadamente 10 minutos y aproximadamente 10 horas. En general, cuanto mayor sea la temperatura, menor será la duración de la etapa de calentamiento. En una realización ejemplar, el comprimido se puede calentar a una temperatura de aproximadamente 65 °C a aproximadamente 75 °C durante un periodo de tiempo que oscila entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 2 horas.

(d) Recubrir opcionalmente la forma farmacéutica sólida ranurada

La forma farmacéutica sólida ranurada puede recubrirse con un recubrimiento de película. Los recubrimientos de película adecuados se detalla anteriormente en la sección (I) (b) (viii).

Definiciones

Cuando se introducen componentes de las realizaciones descritas en el presente documento, los artículos "un", "una", "el" y "dicho" pretenden significar que hay uno o más de los elementos. Las expresiones "que comprende", "que incluye" y "que tiene" pretenden ser inclusivas y significan que puede haber componentes adicionales distintos

de los componentes enumerados.

Si los componentes descritos en el presente documento tienen centros asimétricos, se pretende que todas las formas quirales, diastereoisómeras, racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, a menos que esté específicamente indicada la estereoquímica o la forma isómera.

Habiendo descrito la invención en detalle, será evidente que son posibles modificaciones y variaciones sin apartarse del alcance de la invención definida en las reivindicaciones adjuntas.

10 Ejemplos

Los siguientes ejemplos se incluyen para ilustrar, pero no para limitar, las composiciones farmacéuticas reivindicadas y los procedimientos de elaboración.

15 **Ejemplo 1. Comprimido redondo disuasorio de abuso ranurado en una superficie**

La Tabla 1 detalla la formulación disuasoria de abuso de liberación inmediata usada en este ejemplo. El ácido tartárico se procesó conjuntamente con Kolliphor P407 mezclándolo en un granulador de alto cizallamiento durante el cual la temperatura se elevó a 65 °C. La relación del ácido tartárico a Kolliphor fue de 18,1:1,0 (p/p). Después de que se completó el procedimiento de fusión en caliente, el cuenco se enfrió a temperatura ambiente y se tamizó a través de una pantalla de tamiz de malla 20. El material que atraviesa la pantalla se mezcló con el resto de los componentes del comprimido en un mezclador en V. Los comprimidos redondos se prepararon usando una prensa rotatoria para comprimidos. Los comprimidos tenían 0,95 cm (0,374 pulgadas) de diámetro, con una línea de puntaje en una superficie del comprimido. Los comprimidos se curaron a 70-75 °C en una máquina de recubrimiento por lavado, y a continuación se recubrieron con materiales de recubrimiento Opadry comercializados por Colorcon, Inc. Los pesos de un comprimido intacto antes y después del recubrimiento fueron 425 mg y 443 mg respectivamente.

Tabla 1. Composición del comprimido		
Componente	mg/comp.	% en peso
Oxicodona HCl	15,0	3,53
Ácido tartárico coprocesado con KolliphorP407	127,4	29,98
EfferSoda@12	142,6	33,55
Polyox N10 LEO (100K)	52,7	12,40
Polyox WSR 301 NF LEO (4 millones)	15,0	3,53
Carboximetilcelulosa (sodio)	20,0	4,71
Hidroxipropilmetilcelulosa, gruesa	30,0	7,06
Goma de xantano	10,6	2,49
Talco micronizado	10,1	2,38
Estearato de magnesio	1,6	0,38
Total	425,0	100,01

Los comprimidos se evaluaron usando las directrices y los criterios establecidos por la FDA (borrador de orientación para la industria de puntaje de comprimido: nomenclatura, etiquetado y datos para evaluación, CDER, FDA, agosto de 2011). Los comprimidos se dividieron manualmente o mecánicamente usando un divisor de comprimidos. La pérdida de peso se determinó determinando el peso combinado de 20 comprimidos, el peso combinado de 40 mitades divididas manualmente y despolvadas, y el peso combinado de 40 mitades divididas mecánicamente y despolvadas. Si la pérdida de peso después de la división era <3,0 %, entonces el comprimido pasó la prueba de división. La friabilidad se determinó usando la prueba de friabilidad USP (100 revoluciones) con 40 mitades de comprimido divididas manualmente o mecánicamente. El peso del comprimido se midió antes y después de la prueba, y la friabilidad se expresa como un porcentaje de pérdida de peso previo a la prueba. El requisito de friabilidad USP es de 1 % (o menos).

Los comprimidos redondos preparados anteriormente no se podían romper manualmente, pero se podían romper con un divisor de comprimidos. La pérdida de peso de los comprimidos divididos mecánicamente fue del 0,20 %. El puntaje de friabilidad para los comprimidos divididos mecánicamente fue del 0,06 %. No se recopilaron datos de uniformidad o de disolución en los comprimidos rotos. Estos datos indican que el puntaje en los comprimidos redondos de oxicodona HCl disuasorios de abuso no cumplió con todos los criterios establecidos en las directrices de la FDA mencionadas anteriormente.

Ejemplo 2. Comprimido oral disuasorio de abuso ranurado en una superficie

Los comprimidos se prepararon como se describe en el Ejemplo 1, excepto que los comprimidos tenían forma oval (ancho = 0,65 cm (0,2559 pulgadas) y longitud = 1,40 cm (0,5512 pulgadas)) con un puntaje en una superficie

(véase la **Fig. 1A** y la **Fig. 2**). Los comprimidos se curaron y se recubrieron antes de la prueba. El peso de un comprimido recubierto intacto fue de 441 mg.

5 La pérdida de peso y la friabilidad se determinaron como se describió anteriormente en el Ejemplo 1. La Tabla 2 presenta los datos para los comprimidos divididos manualmente y divididos mecánicamente. El comprimido cumple con las normas de pérdida de peso y friabilidad.

	Divididos manualmente	Divididos mecánicamente
Prueba de pérdida de peso		
Peso de 20 comprimidos antes de la división	8,837 g	8,824
Peso acumulado de 40 mitades	8,835 g	8,813
% de pérdida de peso después de la división	0,01 %	0,13 %
Resultado	Cumple los criterios	Cumple los criterios
Prueba de friabilidad		
% de friabilidad (100 revoluciones)	0,02 %	0,09 %
Resultado	Cumple los criterios	Cumple los criterios

10 La uniformidad del contenido se refiere al grado de uniformidad en la cantidad del principio activo entre las unidades farmacéuticas. La cantidad de clorhidrato de oxicodona se determinó en comprimidos intactos y mitades de comprimido divididos usando un método de HPLC. La especificación de USP para estos comprimidos es un valor de aceptación (VA) de 15,0 o menos (nivel 1). Como se muestra en la Tabla 3, el comprimido cumple con la norma de nivel 1.

Muestra	Contenido de clorhidrato de oxicodona (% de reivindicación)		
	Comprimidos intactos	Divididos manualmente	Divididos mecánicamente
Promedio (N = 10)	98,32	99,62	100,05
Desv. estándar	1,54	3,24	5,38
DER %	1,57	3,25	5,38
Mínimo	95,03	95,43	92,87
Máximo	100,47	106,43	106,96
Valor de aceptación	3,9	7,8	12,9
Resultado	Pasa en el nivel 1	Pasa en el nivel 1	Pasa en el nivel 1

15 Se probaron los comprimidos intactos, las mitades de los comprimidos divididos manualmente y las mitades de los comprimidos divididos mecánicamente para la disolución *in vitro* de clorhidrato de oxicodona. La disolución se determinó usando el aparato USP tipo 2, de paletas, 50 rpm, 37±0,5 °C, en 500 ml de agua. El contenido de oxicodona se determinó en el medio de disolución después de 45 minutos usando un método de HPLC. La Tabla 4 presenta los datos de disolución. El comprimido cumple con la norma de especificación de que al menos el 70 % del principio activo se libera en 45 minutos (nivel 1).

Muestra	Contenido de clorhidrato de oxicodona (% de reivindicación)		
	Comprimidos intactos	Divididos manualmente	Divididos mecánicamente
Promedio	101,7	98,4	102,7
Desv. estándar	1,1	3,8	4,4
DER %	1,1	3,9	4,3
Mínimo	100,3	94,4	97,2
Máximo	102,8	105,1	109,5
N	6	12	12
Resultado	Pasa en el nivel 1	Pasa en el nivel 1	Pasa en el nivel 1

25 Los comprimidos preparados en este ejemplo cumplieron con las directrices de la FDA, lo que indica que el puntaje fue funcional en estos comprimidos disuasorios de abuso de forma ovalada.

Ejemplo 3. Comprimido oval disuasorio de abuso ranurado en dos superficies

Los comprimidos se prepararon usando la formulación que se presenta en la Tabla 5. Se usaron ácido tartárico y Kolliphor tal como se recibieron sin co-procesamiento, y los componentes se procesaron esencialmente como se describió anteriormente en el Ejemplo 1. Se prepararon comprimidos ovalados (ancho = 0,70 cm (0,2765 pulgadas) y longitud = 1,49 cm (0,5865 pulgadas)) y se puntuaron en las superficies superior e inferior. Véase la **Fig. 1B**. Los comprimidos se curaron durante 2 horas a 70-75 °C y se recubrieron como se describió anteriormente. El peso de un comprimido recubierto intacto fue de 474 mg.

Componente	mg/comp. después del ajuste	% en peso después del ajuste
Oxicodona HCl	5,0	1,09
L-(+)-Ácido tartárico	125,8	27,35
PEG 3350	2,9	0,63
EfferSoda@12	148,5	32,28
Polyox N10 LEO (100K)	100,6	21,87
Polyox WSR 301 NF LEO	14,7	3,20
CMC de sodio (30000)-Walocel	20,0	4,35
Methocel K100M CR	30,0	6,52
Goma de xantano- Vanzan NF	10,6	2,30
Estearato de magnesio	1,9	0,41
Total	460,0	100,0

El peso se determinó pesando 62 comprimidos intactos. Veinte comprimidos se dividieron usando un cortador de comprimidos (división mecánica) y cada mitad se pesó. Veinte comprimidos se rompieron manualmente y se registraron sus pesos. El resumen de los datos se proporciona en la Tabla 6. El peso medio de los comprimidos intactos fue de 473,79 mg, por lo que el peso teórico de cada mitad fue de 236,90 mg ($473,79/2 = 236,90$). Para los comprimidos divididos manualmente, el peso medio fue de 237,25 mg. Cuando se expresa como porcentaje de la teoría, el peso medio del medio comprimido fue de 100,1 % ($237,25 \times 100/236,90 = 100,1\%$).

	Intactos	Divididos manualmente		Divididos mecánicamente	
	En mg	En mg	En % de la teoría	En mg	En % de la teoría
Promedio	473,79	237,25	100,1	237,41	100,2
DE	6,96	4,27	1,8	4,21	1,8
DER	1,47 %	1,80 %	1,8 %	1,78 %	1,8 %
Mínimo	460,34	229,35	96,8	228,43	96,4
Máximo	487,85	249,00	105,1	245,29	103,5
N	62	40	40	40	40

La pérdida de peso y la friabilidad se determinó como se describió anteriormente en el Ejemplo 1. La Tabla 7 presenta los datos para los comprimidos divididos manualmente y divididos mecánicamente.

	Divididos manualmente	Divididos mecánicamente
Prueba de pérdida de peso		
Peso de 20 comprimidos antes de la división	9,518 g	9,460 g
Peso acumulado de 40 mitades	9,480 g	9,454 g
% de pérdida de peso después de la división	0,40 %	0,06 %
Resultado	Cumple los criterios	Cumple los criterios
Prueba de friabilidad		
% de friabilidad (100 revoluciones)	0,02 %	0,01 %
Resultado	Cumple los criterios	Cumple los criterios

La uniformidad del contenido se midió como se describió anteriormente en el Ejemplo 2, y los datos se presentan en la Tabla 8. El comprimido pasó las normas de nivel 1.

Muestra	Contenido de clorhidrato de oxicodona (% de reivindicación)		
	Comprimidos intactos	Divididos manualmente	Divididos mecánicamente
Promedio (N = 10)	103,1	99,8	104,0
Desv. estándar	2,1	1,8	2,3
DER %	2,0 %	1,8 %	2,2 %
Mínimo	100,2	96,1	100,0
Máximo	106,8	102,0	107,0
Valor de aceptación	6,55	4,24	7,88
Resultado	Pasa en el nivel 1	Pasa en el nivel 1	Pasa en el nivel 1

- 5 La prueba de disolución se realizó en comprimidos intactos, manualmente divididos y mecánicamente divididos esencialmente como se detalló anteriormente en el Ejemplo 2. Los datos se muestran en la Tabla 9. El comprimido cumplió con la norma de nivel 1.

Muestra	Contenido de clorhidrato de oxicodona (% de reivindicación)		
	Comprimidos intactos	Divididos manualmente	Divididos mecánicamente
Promedio (N = 12)	97,54	97,16	96,54
Desv. estándar	3,20049	1,87362	3,52261
DER %	3,28	1,93	3,65
Mínimo	90,6	94,6	91,6
Máximo	102,1	100,6	104,2
Resultado	Pasa en el nivel 1	Pasa en el nivel 1	Pasa en el nivel 1

- 10 Este ejemplo mostró que el puntaje fue funcional en este comprimido disuasorio de abuso de forma ovalada

REIVINDICACIONES

1. Una forma farmacéutica sólida que comprende al menos un principio farmacéutico activo (PFA) que tiene un potencial de abuso o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al menos un polímero hidrófilo de bajo peso molecular que tiene un peso molecular medio de no más de 250.000 Da, al menos un polímero hidrófilo de alto peso molecular que tiene un peso molecular medio de al menos 400.000 Da, y un sistema efervescente donde la forma farmacéutica sólida comprende al menos un puntaje, proporciona una liberación inmediata del PFA e impide el abuso al romper en una pluralidad de partículas donde al menos el 5 % de las partículas tienen un diámetro medio de al menos 250 micrómetros cuando se machacan, trituran o pulverizan.
2. Una forma farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 1, donde el puntaje es un puntaje funcional.
3. Una forma farmacéutica sólida de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, donde la forma farmacéutica sólida tiene un puntaje en una superficie superior o en una superficie inferior.
4. Una forma farmacéutica sólida de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, donde la forma farmacéutica sólida tiene dos puntajes, con un primer puntaje en una superficie superior y un segundo puntaje en una superficie inferior.
5. Una forma farmacéutica sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la forma farmacéutica sólida es un comprimido, que opcionalmente tiene una forma ovalada.
6. Una forma farmacéutica sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la forma farmacéutica sólida comprende además un recubrimiento de película.
7. Una forma farmacéutica sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde, después de que la forma farmacéutica sólida o porciones de la misma se muelen para formar partículas, al menos el 10 %, al menos el 20 %, al menos el 30 %, al menos el 50 %, o al menos el 70 % de las partículas tienen un diámetro medio de al menos 250 micrómetros.
8. Una forma farmacéutica sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el PFA es un opioide o una combinación de un opioide y un analgésico no opioide, y en donde el opioide es oxicodona, oximorfona, hidrocodona, hidromorfona, codeína o morfina.
9. Una forma farmacéutica sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el polímero hidrófilo de bajo peso molecular es óxido de polietileno, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polietilenglicol, un poloxámero o una combinación de los mismos; y el polímero hidrófilo de bajo peso molecular está presente en una cantidad de 5 % a 50 % en peso de la forma farmacéutica sólida.
10. Una forma farmacéutica sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el polímero hidrófilo de alto peso molecular es óxido de polietileno, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, goma de xantano, o una combinación de los mismos; y el polímero hidrófilo de alto peso molecular está presente en una cantidad de 0,1 % a 30 % en peso de la forma farmacéutica sólida.
11. Una forma farmacéutica sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el sistema efervescente comprende un componente ácido y un componente base; el componente ácido es un ácido orgánico, un ácido inorgánico o una combinación de los mismos; el componente base es un bicarbonato de metal alcalino, un bicarbonato de metal alcalinotérreo, un carbonato de metal alcalino, un carbonato orgánico o una combinación de los mismos; y el sistema efervescente está presente en una cantidad de 20 % a 90 % en peso de la forma farmacéutica sólida.
12. Una forma farmacéutica sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el polímero hidrófilo de bajo peso molecular está presente en una cantidad de 20 % a 40 % en peso de la forma farmacéutica sólida; el polímero hidrófilo de alto peso molecular está presente en una cantidad de 2 % a 10 % en peso de la forma farmacéutica sólida; y el sistema efervescente está presente en una cantidad de 50 % a 70 % en peso de la forma farmacéutica sólida.

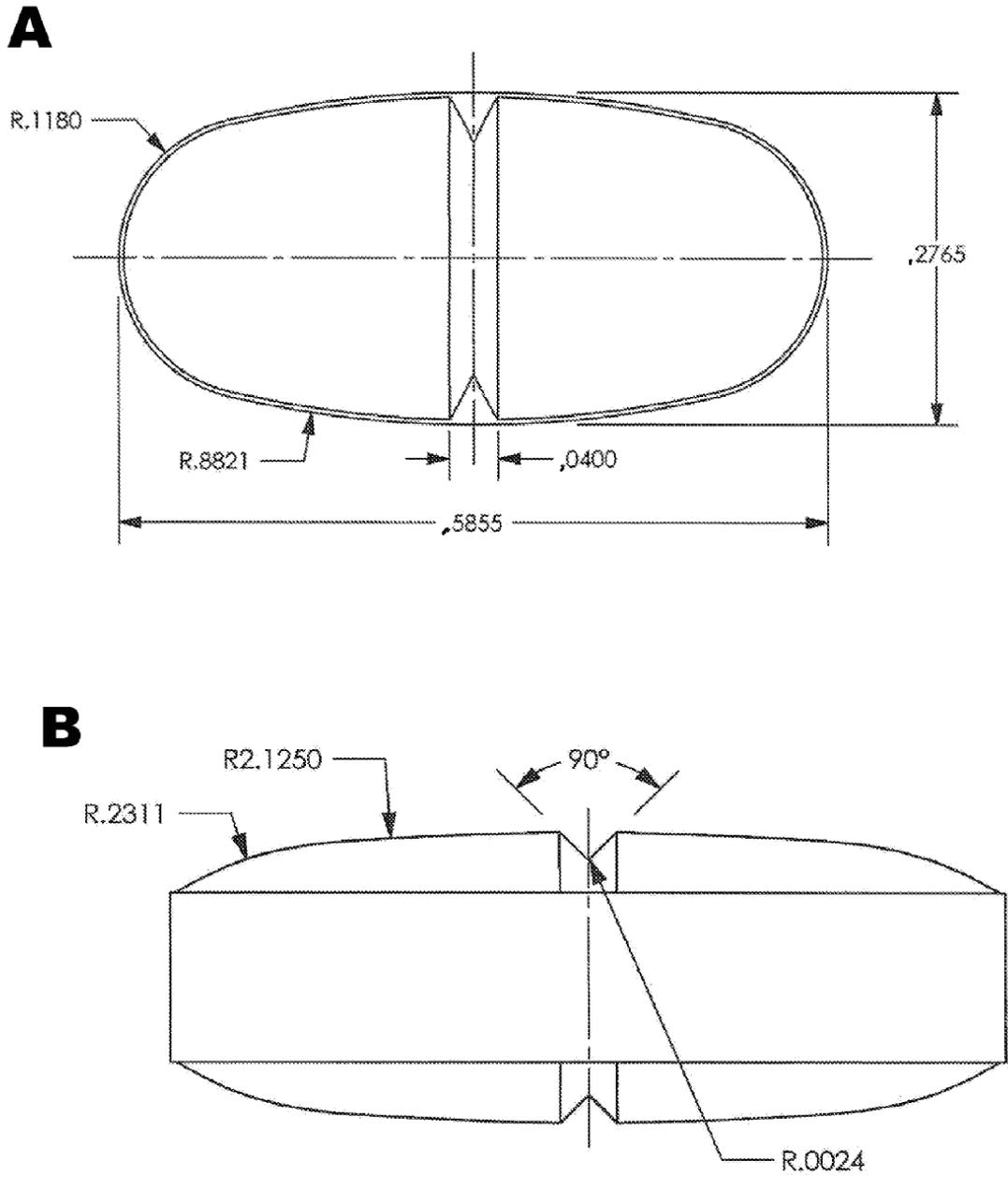


FIG. 1

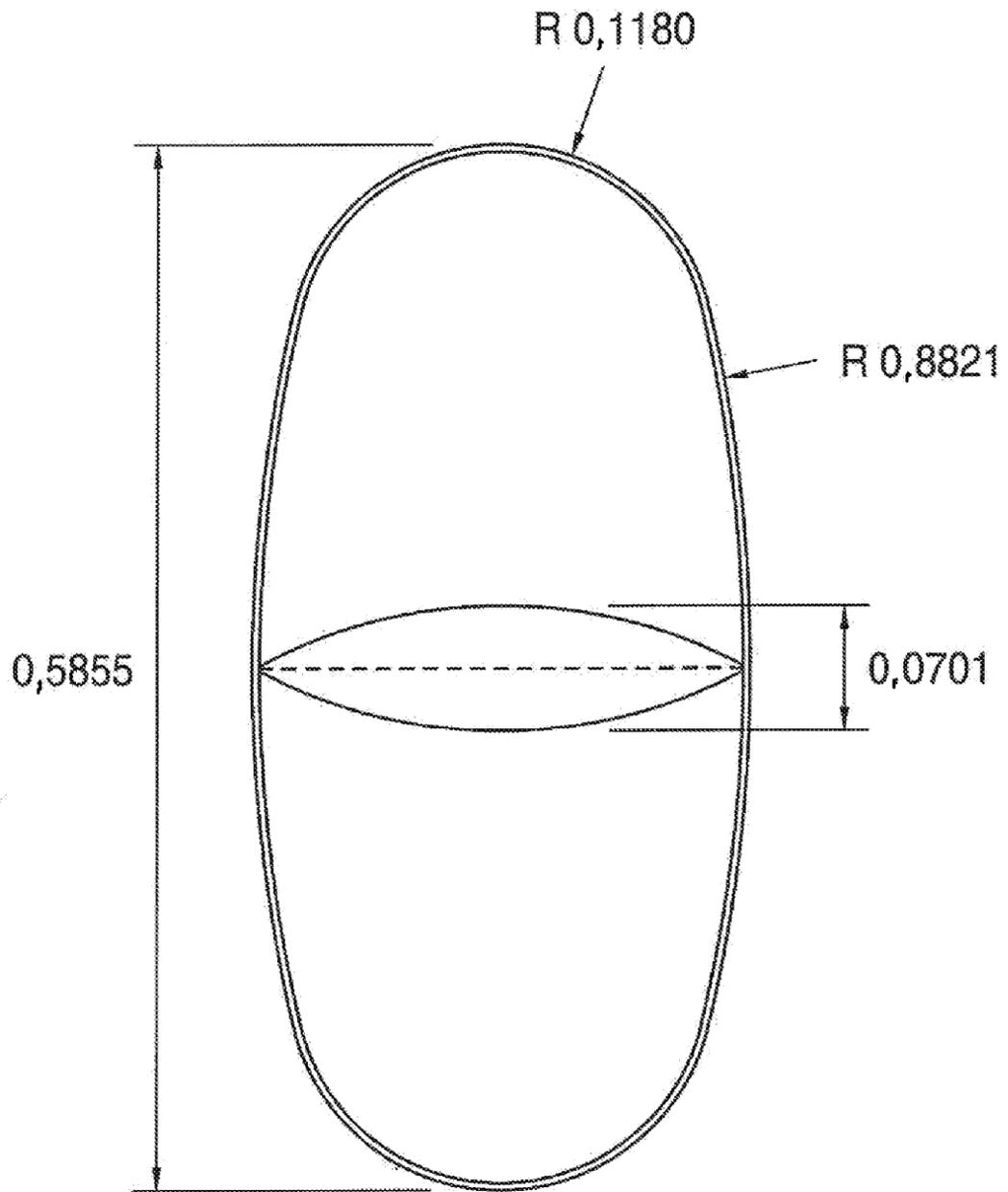


FIG. 2