

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 685 965**

51 Int. Cl.:

A61K 47/36	(2006.01)	A61K 31/5513	(2006.01)
A61K 31/485	(2006.01)	A61P 25/04	(2006.01)
A61K 9/00	(2006.01)	A61P 25/24	(2006.01)
A61K 36/888	(2006.01)		
A61K 47/26	(2006.01)		
A61K 9/20	(2006.01)		
A61K 31/135	(2006.01)		
A61K 31/137	(2006.01)		
A61K 31/4468	(2006.01)		
A61K 31/451	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.09.2013 PCT/CA2013/000835**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.04.2014 WO14047731**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.09.2013 E 13840242 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.06.2018 EP 2900272**

54 Título: **Composición farmacéutica disuasoria del abuso que comprende glucomanano de konjac**

30 Prioridad:

28.09.2012 CA 2791206

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

15.10.2018

73 Titular/es:

**PHARMASCIENCE INC. (100.0%)
6111 Royalmount Avenue Suite 100
Montréal, Québec H4P 2T4, CA**

72 Inventor/es:

**BHANDARI, KRISHNA HARI y
TALWAR, NARESH**

74 Agente/Representante:

CAMPELLO ESTEBARANZ, Reyes

ES 2 685 965 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

Composición farmacéutica disuasoria del abuso que comprende glucomanano de konjac

5 **CAMPO DE LA INVENCION**

La invención se refiere a formas de dosificación farmacéuticas para administración oral que se desarrollan para proporcionar un elemento de disuasión a los consumidores potenciales. Más específicamente, esta invención se refiere a formas de dosificación farmacéuticas de liberación modificada disuasorias del abuso que contienen fármacos propensos al abuso.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Uno de los problemas de salud más extendidos que afectan a la sociedad en este momento es el dolor. El dolor puede provenir de diferentes enfermedades y/o afecciones, pero para aquellos afectados por él, a menudo solo hay una solución y es el tratamiento de los síntomas. Mediante el uso de medicamentos, el dolor puede aliviarse, controlarse y/o disminuirse para permitir que las personas afectadas por el dolor lleven una vida normal y plena. Sin embargo, debido a la eficacia de algunos medicamentos para controlar, aliviar y/o disminuir el dolor (o sus síntomas), existe un abuso generalizado de dichos medicamentos. También se puede abusar de estos medicamentos para obtener "colocones" eufóricos u otros efectos de elevación del estado de ánimo por parte de los adictos. Esto explica la razón por la que los analgésicos tienen un precio relativamente alto en el mercado negro.

Debido a la necesidad de la disponibilidad de medicación para el dolor y el potencial de abuso, ha habido una serie de desarrollos en la tecnología resistente al abuso o disuasoria de la manipulación para que dicha medicación permanezca ampliamente disponible sin ser una fuente fácil de abuso.

Para este efecto, han surgido una diversidad de tecnologías alternativas para frenar el abuso potencial dirigiendo diferentes aspectos de la extracción del fármaco del medicamento para el dolor disponible comercialmente. A saber, se ha dado el desarrollo de tecnologías que impiden la extracción de fármacos para administración intranasal, administración parenteral.

El abuso es una preocupación constante que muchas compañías farmacéuticas han intentado abordar. Dado que el abuso prevalece hacia los fármacos opiáceos tales como la oxicodona, hidromorfona y similares, la mayoría de las formulaciones resistentes a la manipulación se dirigen a este tipo de fármacos.

Los adictos siempre están buscando formas de dosificación de liberación prolongada debido a la presencia de una mayor cantidad de fármaco por unidad de la forma de dosificación. A pesar de todos los diversos desarrollos en las formulaciones disuasorias del abuso, todavía existe la necesidad de desarrollar una formulación disuasoria del abuso que pueda prevenir el abuso previniendo la inyección, inhalación y/o abuso oral de una formulación no disuasoria del abuso disminuyendo la "disponibilidad" del principio farmacéutico activo a un posible adicto.

Un método para evitar el abuso de una formulación farmacéutica es incluir un agente amargante que está destinado a evitar que un adicto altere una forma de dosificación. Típicamente, la manipulación de una forma de dosificación permitirá a un adicto inhalar o tragar el API recuperado de la forma de dosificación manipulada. Se incluye un agente amargante que se liberará cuando se manipule una forma de dosificación, lo que imparte así un sabor desagradable al API al adicto tras inhalar y/o tragar la forma de dosificación manipulada.

Otro método para proporcionar un comprimido resistente a la manipulación es producir uno que pueda resistir la molienda o la trituración, evitando así la etapa anterior a una extracción por disolvente. Purdue ha desarrollado y comercializado una formulación de oxicodona de liberación controlada que tiene tales características físicas.

Collegium Pharmaceutical, Inc./Endo Pharmaceuticals, Inc. también han desarrollado una formulación que contiene oxicodona que está destinada a disuadir la manipulación a través de la masticación, la molienda, la inhalación y la inyección intravenosa. Dichas características disuasorias de la manipulación se obtienen en este caso mediante el uso de una formulación de micropartículas.

Otra empresa que ha desarrollado una formulación de oxicodona disuasoria de la manipulación es IntelliPharmaCeutics Ltd. También han desarrollado una tecnología que tiene como objetivo hacer que sea muy difícil masticar, moler o inyectar la formulación de oxicodona. Se dice que la formulación no se descarga, lo que

significa que incluso a través del abuso, la formulación no liberará toda la oxycodona inmediatamente.

King Pharmaceuticals ha abordado la disuasión de la manipulación de la formulación de oxycodona de una manera diferente mediante el uso de una matriz líquida que se espera evite la descarga a través de una exposición a una de
5 una diversidad de abuso mecánico (tal como trituración, molienda, masticación) o exposición de la formulación a disolventes.

Otro método para disuadir el abuso de la formulación farmacéutica es incluir un agente gelificante que tiene la intención de hacer que sea mucho más difícil para un adicto manipular la forma de dosificación y posteriormente
10 inhalar, inyectar y/o tragar el API recuperado de la forma de dosificación manipulada.

Para evitar que se ingiera una forma de dosificación manipulada, un método utilizado es evitar dicha manipulación incluyendo un agente gelificante que evitará la liberación del fármaco cuando se intente la extracción mediante el uso de disolventes.

15

Esencialmente, un agente gelificante funciona cuando se disuelve una forma de dosificación para la extracción del fármaco formando un gel cuando se coloca en un disolvente. Una vez formado, el gel evita el mal uso del fármaco debido a la formación de gel del que, a su vez, no se puede abusar por vía intranasal o intravenosa.

20 Los adictos pueden intentar inhalar por inhalación nasal una forma de dosificación manipulada. Algunas formas de dosificación disuasorias de manipulación han tenido en cuenta esta vía de abuso y han desarrollado una forma de dosificación que contiene un agente gelificante que se convierte en un gel tras la inhalación en la nariz. La humedad de las membranas mucosas en la nariz conduce a la formación de un gel. La formación de un gel de este tipo en la cavidad nasal generalmente provoca irritación local, por lo que dicho abuso es menos deseable desde el punto de
25 vista de un adicto. Además, la idea principal es detener el paso del medicamento al pulmón para una mejor absorción. Además, el gel puede bloquear el paso nasal y una acción de reflujo facilitará toda la gelificación de la muestra. Además, la matriz gelificada podría liberar el fármaco en un patrón de liberación prolongada.

Se han usado geles en la preparación de formulaciones disuasorias de manipulación, véase por ejemplo oxycodona
30 (por ejemplo, Oxecta™ de Acura Pharmaceuticals, comercializado por Pfizer). Sin embargo, esta forma de dosificación es una forma de dosificación de liberación inmediata.

El tramadol y la morfina son otros dos opiáceos para los que se han desarrollado formas de dosificación disuasivas de manipulación y se están sometiendo a estudios para evaluar el impacto sobre la disuasión de estas tecnologías.

35

Konjac es una planta que contiene una cantidad de material insoluble que incluye un polisacárido lineal que contiene tanto manosa como glucosa, glucomanano de konjac. El glucomanano de konjac se extrae de los tubérculos del *Amorphophallus Konjac*, se encuentra en Asia, principalmente desde Japón y China hasta Indonesia.

40 El glucomanano de Konjac se reconoce generalmente como seguro (GRAS), ha sido aprobado como ingrediente alimentario en Europa desde finales de los 90. Se ha utilizado ampliamente en la industria alimentaria en panes, productos congelados, pastas, aderezos y diversos tipos de bebidas para fines tales como: unión, aumento de la suspensión y la viscosidad, añadir textura y retención de humedad. El konjac forma un gel que es estable a la temperatura cuando se pone en presencia de un coagulante alcalino tal como carbonato de sodio. El gel de
45 glucomanano de konjac se usa más ampliamente en alimentos japoneses. El uso de harina de konjac proporciona una cierta cantidad de fibra dietética que proporciona resultados demostrables en el colesterol y la reducción de peso.

Se cree que la gelificación del glucomanano de konjac está impulsada por la desacetilación por álcali. El mecanismo para esto se ha estudiado pero aún no se ha dilucidado. Los estudios de gelificación del gel de glucomanano de konjac parecen implicar que una reacción de desacetilación da como resultado la agregación de las moléculas modificadas, que tienen flexibilidad reducida.

50

La Patente Canadiense N.º 2.372.649 divulga el uso de glucomanano de konjac para estabilizar o impartir cierta textura a algunos artículos alimenticios. Se sugiere que puede actuar como un sustituto de la grasa y usarse en alimentos tales como mantequilla de cacahuete, margarina, postres congelados y otros.

55

La Patente Canadiense N.º 2.180.334 divulga el uso de glucomanano de konjac en forma de coprecipitado con un galactomanano para formar la base de artículos alimenticios gelificados o espesados tales como alimentos de untar,

aderezos para ensaladas, queso de untar, mayonesa y líquidos, cremas o lociones cosméticos o farmacéuticos.

La Solicitud de Patente Canadiense 2.733.231 divulga el uso de gomas de polisacáridos en vehículos de matriz hidrófila para la administración sostenida de fármacos de intervalos variables de solubilidad. La aplicación menciona 5 diversas gomas incluyendo konjac, pero no proporciona ejemplos del uso de esta goma en formulaciones de liberación sostenida. Enfatiza el uso de goma guar en combinación con manitol.

La Solicitud de Patente de Estados Unidos N.º 2007/0128285 divulga el uso de konjac para preparar una preparación farmacéutica gelificada para la administración del antagonista del receptor 5HT₃. No hay enseñanza de 10 la versión modificada en esta solicitud. La Patente Canadiense N.º 2.152.795 divulga el uso de glucomanano de konjac como excipiente de liberación sostenida. Se proporcionan algunos ejemplos con teofilina como principio activo. La Patente Canadiense 2 674 536 divulga composiciones farmacéuticas a base de poliglicol resistentes al 15 abuso. El glucomanano se menciona como un polímero adecuado adicional. Las composiciones ilustradas proporcionan una liberación sostenida y muestran resistencia al abuso en una prueba de trituración, prueba de fusión y prueba de extracción. Se conocen algunas referencias adicionales de artículos publicados que analizan las propiedades físicas del glucomanano de konjac como se indica a continuación: Liu J - Preparation of konjac glucomannan-based pulsatile capsule for colonic drug delivery system and its evaluation in vitro and in vivo, Carbohydrate Polymers 87 (2012), págs. 377-382; Alvarez-Mancenido F - Konjac glucomannan and konjac glucomann/xantham gum mixtures as excipients for controlled drug delivery systems, Int. Journal of Pharmaceutics, 20 349 (2008), págs.11-18; Xu X - Characterization of konjac glucomannan-gellan gum blend films and their suitability for release of nisin incorporated therein, Carbohydrate Polymers, 70 (2007), págs. 192-197; Wang K - Alginate-konjac glucomannan-chitosan beads as controlled release matrix, Int. Journal of Pharmaceutics, 244 (2002), págs. 117-126; Cheng LH - Effects of acid modification on physical properties of konjac glucomannan (KGM) films, Food Chemistry, 103 (2007), págs. 994-1002; Wang C - Synthesis of the KMB-Drug Delivery Carrier, Physics Proceedings, 25 33 (2012), págs. 20-24; Ji Y - In vitro evaluation of Konjac glucomannan as novel excipients for floating systems, Journal of Controlled Release, 152 (2011), págs. e34-e36; Rana V - Modified gums: Approaches and applications in drug delivery, Carbohydrate Polymers, 83 (2011), págs. 1031-1047; Liu Z - Polysaccharides-based nanoparticles as drug delivery systems, Advanced Drug Delivery Reviews, 60 (2008), págs. 1650-1652; Wu C - Structural characterization and properties of konjac glucomannan/curdlan blend films, Carbohydrate Polymers, 89 (2012), págs. 30 497-512; Yu H - Synthesis and properties of novel hydrogels from oxidized konjac glucomannan crosslinked gelatin for in vitro drug delivery, Carbohydrate Polymers, 72 (2008), págs. 479-489; Alonso-Sande M - Glucomannan, a promising polysaccharide for biopharmaceutical purposes, Eur. Jour. Of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 72 (2009), págs. 453-462; Wen, X - Preparation and characterization of konjac glucomannan-poly(acrylic acid) IPN hydrogels for controlled release, Carbohydrate Polymers, 78 (2009), págs. 193-198.

35 Una revisión de las enseñanzas de estos artículos revela que aunque hay análisis sobre las propiedades del glucomanano de konjac como un excipiente prometedor para las composiciones de liberación modificada, no hay enseñanzas del uso de glucomanano de konjac en una composición farmacéutica disuasoria del abuso.

40 A la luz de los documentos descritos y analizados, es evidente que todavía existe la necesidad de desarrollar una tecnología que pueda aplicarse a composiciones farmacéuticas para frenar el abuso por parte de los adictos, ya sean consumidores recreativos o individuos involucrados en el tráfico ilícito de drogas. Los inventores han desarrollado una tecnología de disuasión de liberación y abuso modificada para su uso en productos farmacéuticos que usan un excipiente (o aditivo) alimenticio conocido. Los inventores han aplicado este excipiente (o aditivo) 45 alimenticio a una tecnología que aumenta positivamente la dificultad de extraer el fármaco terapéutico presente en una forma de dosificación farmacéutica.

RESUMEN DE LA INVENCION

50 Un primer aspecto de la invención proporciona una composición farmacéutica disuasoria del abuso que puede administrarse por vía oral de liberación modificada que comprende: una cantidad terapéuticamente eficaz de un principio farmacéutico activo, glucomanano de konjac y goma gellan.

Un segundo aspecto de la invención proporciona una composición farmacéutica disuasoria del abuso que puede 55 administrarse por vía oral de liberación modificada de acuerdo con la reivindicación 8.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica disuasoria del abuso que puede administrarse por vía oral de liberación modificada de acuerdo con la reivindicación 12.

Un aspecto adicional de la invención proporciona la composición farmacéutica disuasoria del abuso que puede administrarse por vía oral de liberación modificada de la invención para su uso en el tratamiento del dolor o la depresión.

- 5 Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica disuasoria del abuso que puede administrarse por vía oral de liberación modificada para su uso en el tratamiento del dolor, depresión, ansiedad o trastornos del sueño, narcolepsia y trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) en seres humanos, en la que dicha composición comprende: una cantidad terapéuticamente eficaz de un principio farmacéutico activo susceptible de abuso; glucomanano de konjac; goma gellan; opcionalmente, al menos un irritante nasal; y al menos
10 un excipiente farmacéuticamente aceptable diferente.

La descripción proporciona una forma de dosificación farmacéutica para la administración oral que tiene el potencial de ser un elemento de disuasión del abuso y, por lo tanto, es menos probable para el abuso parenteral que otras formas de dosificación.

15

La descripción proporciona una forma de dosificación farmacéutica para la administración oral que tiene el potencial de ser un elemento de disuasión del abuso y, por lo tanto, es menos probable para el abuso oral y/o nasal que otras formas de dosificación.

- 20 Preferiblemente, el principio farmacéutico activo se selecciona del grupo que consiste en: opiáceos y derivados de morfina; antidepresivos; estimulantes; y otros fármacos. Preferiblemente, los opiáceos y los derivados de morfina se seleccionan del grupo que consiste en oxicodona HCl, bitartrato de hidrocodona, hidromorfona, oximorfona, meperidina, propoxifeno, fentanilo y análogos, tramadol, codeína, morfina y metadona. Preferiblemente, los antidepresivos se seleccionan del grupo que consiste en: barbitúricos; benzodiazepinas; y medicamentos para
25 dormir. Preferiblemente, los estimulantes se seleccionan del grupo que consiste en: anfetaminas y fenidato de metilo. Preferiblemente, los otros fármacos comprenden dextrometorfano.

- Preferiblemente, la composición de acuerdo con la presente invención proporciona la liberación del principio farmacéutico activo durante al menos 8 horas, preferiblemente durante al menos 12 horas, y más preferiblemente
30 durante 24 horas.

- De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un uso de glucomanano de konjac en la fabricación de una composición farmacéutica disuasoria del abuso que puede administrarse por vía oral de liberación modificada para el tratamiento del dolor, comprendiendo dicha composición una cantidad
35 terapéuticamente eficaz de un principio farmacéutico activo mezclado con glucomanano de konjac y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable diferente.

- De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un uso de glucomanano de konjac en la fabricación de una composición farmacéutica disuasoria del abuso que puede administrarse por vía oral de liberación modificada para el tratamiento de la depresión, comprendiendo dicha composición una cantidad
40 terapéuticamente eficaz de un principio farmacéutico activo mezclado con glucomanano de konjac y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable diferente.

- Preferiblemente, el glucomanano de konjac está presente en una cantidad que varía del 3 % al 90 % p/p, más
45 preferiblemente del 10 % al 80 % p/p, incluso más preferiblemente del 25 % al 65 % p/p, incluso más preferiblemente del 30 % al 60 % p/p, mucho más preferiblemente del 30 % al 50 % p/p.

- La divulgación proporciona una composición farmacéutica disuasoria del abuso que puede administrarse por vía oral de liberación modificada que comprende: una cantidad terapéuticamente eficaz de un principio farmacéutico activo,
50 glucomanano de konjac y al menos un compuesto polimérico gelificante, en la que dicha composición se convierte en un gel no inyectable y no apto para dispensación en jeringa cuando se manipula y se expone a un medio acuoso, alcohólico, ácido o básico.

- Preferiblemente, el al menos un compuesto polimérico gelificante se selecciona del grupo que consiste en: goma
55 gellan, goma xantana, carragenano, carbopol, óxido de polietileno, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y una combinación de los mismos.

La divulgación también proporciona una composición farmacéutica disuasoria del abuso que puede administrarse por vía oral de liberación modificada que comprende: al menos un principio farmacéuticamente activo susceptible de

abuso; glucomanano de konjac; al menos otro compuesto polimérico gelificante seleccionado del grupo que consiste en: goma gellan, goma xantana, óxido de polietileno, carragenano, carbopol, hidroxipropilmetilcelulosa y combinaciones de los mismos; opcionalmente, al menos un irritante nasal seleccionado del grupo que consiste en: lauril sulfato de sodio, capsaicina y análogos de capsaicina seleccionados del grupo que consiste en: resiniferatoxina, tiniatoxina, heptanoilisobutilamida, heptanoil guaiacilamida, otras isobutilamidas o guaiacilamidas, dihidrocapsaicina, 5 homoilnil octiléster, nonanoil vanililamida, y mezclas de los mismos; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable diferente, en la que dicha formulación proporciona la liberación del principio farmacéutico activo y tiene un perfil de disolución *in vitro* donde no más del 60 % del principio farmacéuticamente activo se disuelve en 6 horas después de la administración como se determina mediante el método de paletas USP descrito en USP XXVI (2003).
10 Preferiblemente, el tercer compuesto polimérico gelificante está presente en una cantidad que varía del 1,0 % al 30 % p/p.

Por liberación modificada, los inventores se refieren a composiciones que se comportan de forma diferente a la composición de liberación inmediata. En una realización preferida de la presente invención, la liberación modificada 15 se refiere a la liberación sostenida en la que el principio farmacéutico activo se libera a una velocidad predeterminada durante un periodo de tiempo prolongado, es decir, hasta 8 horas, hasta 12 horas, hasta 24 horas.

En una realización preferida de la presente invención, la liberación modificada se refiere a la liberación retardada o prolongada en la que el principio farmacéutico activo se libera con un retraso después de la ingestión.
20

En una realización preferida de la presente invención, la liberación modificada se refiere a la liberación controlada en la que el principio farmacéutico activo se libera de manera constante durante un periodo de tiempo prolongado después de la ingestión.

25 En una realización preferida de la presente invención, la liberación modificada se refiere a una combinación de liberación retardada y sostenida donde el principio farmacéutico activo se libera con un retraso después de la ingestión a una velocidad predeterminada y durante un periodo de tiempo prolongado.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, la goma gellan está presente en una cantidad que varía de 30 aproximadamente el 1,0 % a aproximadamente el 30 % p/p.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, el compuesto polimérico gelificado es goma xantana y está presente en una cantidad que varía de aproximadamente el 1,0 % a aproximadamente el 30 % p/p.

35 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, el compuesto polimérico gelificante es óxido de polietileno y está presente en una cantidad que varía de aproximadamente el 1,0 % a aproximadamente el 30 % p/p.

De acuerdo con otro aspecto más de la presente invención, el compuesto polimérico gelificante es carragenano y está presente en una cantidad que varía de aproximadamente el 1,0 % a aproximadamente el 30 % p/p.
40

De acuerdo con otro aspecto más de la presente invención, el compuesto polimérico gelificante es carbopol y está presente en una cantidad que varía de aproximadamente el 1,0 % a aproximadamente el 30 % p/p.

De acuerdo con otro aspecto más de la presente invención, el compuesto polimérico gelificante es 45 hidroxipropilmetilcelulosa y está presente en una cantidad que varía de aproximadamente el 1,0 % a aproximadamente el 30 % p/p.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, la composición farmacéutica disuasoria del abuso que puede administrarse por vía oral de liberación modificada comprende además un lauril sulfato de sodio, y otros irritantes 50 nasales seleccionados del grupo que consiste en: capsaicina y análogos de capsaicina, resiniferatoxina, tiniatoxina, heptanoilisobutilamida, heptanoil guaiacilamida, otras isobutilamidas o guaiacilamidas, dihidrocapsaicina, homoilnil octiléster, nonanoil vanililamida, y mezclas de los mismos. Preferiblemente, se usa lauril sulfato de sodio.

La divulgación proporciona una composición farmacéutica disuasoria del abuso que puede administrarse por vía oral 55 de liberación modificada que comprende: al menos un principio farmacéuticamente activo susceptible de abuso; glucomanano de konjac; al menos un compuesto polimérico gelificante, opcionalmente al menos un irritante nasal, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en la que dicha composición proporciona una liberación modificada del principio farmacéutico activo susceptible de abuso cuando el comprimido se toma por vía oral y, tras la manipulación y exposición a un medio acuoso, alcohólico, ácido y/o básico, dicha formulación se convierte en un

gel no inyectable y no apto para dispensación en jeringa.

De acuerdo con aún otro aspecto de la presente invención, se proporciona un uso de glucomanano de konjac en la fabricación de una composición farmacéutica disuasoria del abuso que puede administrarse por vía oral de liberación modificada para el tratamiento del dolor, o la depresión, en donde dicha composición comprende: una cantidad terapéuticamente eficaz de un principio farmacéutico activo susceptible de abuso, glucomanano de konjac y, opcionalmente, al menos un irritante nasal, preferiblemente lauril sulfato de sodio.

En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona el uso de una composición farmacéutica disuasoria del abuso que puede administrarse por vía oral de liberación modificada para el tratamiento del dolor, depresión, ansiedad o trastornos del sueño, narcolepsia y trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) en un ser humano, en el que dicha composición comprende: una cantidad terapéuticamente eficaz de un principio farmacéutico activo susceptible de abuso; glucomanano de konjac; al menos un compuesto polimérico gelificante; opcionalmente, al menos un irritante nasal; lauril sulfato de sodio y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable diferente.

Preferiblemente, la composición farmacéutica disuasoria del abuso que puede administrarse por vía oral de liberación modificada de acuerdo con la presente invención contiene glucomanano de konjac en una cantidad que varía del 3 % al 90 % p/p del comprimido total sin revestimiento. Más preferiblemente, del 10 % al 80 % p/p, más preferiblemente aún del 25 % al 65 % p/p, incluso más preferiblemente aún del 30 % al 65 % p/p, y mucho más preferiblemente del 30 % al 50 % p/p.

De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, se proporciona una composición que puede administrarse por vía oral disuasoria del abuso de liberación modificada que comprende un irritante nasal para impedir el abuso a través de la administración nasal. Si un adicto tritura la forma de dosificación, el irritante nasal queda expuesto. El irritante nasal está presente para desalentar la inhalación de la forma de dosificación triturada al inducir dolor y/o irritación al adicto tras la administración nasal. La composición farmacéutica disuasoria del abuso que puede administrarse por vía oral de liberación modificada comprende además un irritante nasal seleccionado del grupo que consiste en: lauril sulfato de sodio, capsaicina, análogos de capsaicina, resiniferatoxina, tinitoxina, heptanoilisobutilamida, heptanoil guaiacilamida, otras isobutilamidas o guaiacilamidas, dihidrocapsaicina, homoilinil octiléster, nonanoil vanililamida, y mezclas de los mismos. Más preferiblemente, el irritante nasal es capsaicina, incluso más preferiblemente es lauril sulfato de sodio, y está presente en una cantidad que varía de aproximadamente el 1,0 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p.

35 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

La **Figura 1** es un gráfico que muestra la liberación representativa de fármacos a partir de composiciones farmacéuticas disuasorias del abuso que contienen hidromorfona (ADTF-008) y oxicodona (ADTF-009). Se muestra el porcentaje de liberación de fármaco de un comprimido de liberación prolongada disuasorio del abuso de hidromorfona y oxicodona mencionado en el Ejemplo 1 y el Ejemplo 2 en 900 ml de medio de disolución (tampón fosfato pH 6,8) usando un aparato de disolución USP1 a 100 rpm. Las unidades del gráfico son el porcentaje relativo acumulativo de fármaco frente al tiempo (horas) (eje Y: % de liberación del fármaco, eje X: tiempo (h)).

La **Figura 2** es un gráfico que muestra la liberación representativa de fármacos de composiciones farmacéuticas disuasorias del abuso que contienen hidromorfona (ADTF-166, ADTF-167, ADTF-168, ADTF-169 y ADTF-170). Se muestra el porcentaje de liberación de fármaco de un comprimido de liberación modificada disuasorio del abuso de hidromorfona mencionado en los Ejemplos 3, 4, 5, 6 y 7 en 900 ml de medio de disolución (tampón fosfato pH 6,8) usando un aparato de disolución USP1 a 100 rpm. Las unidades del gráfico son el porcentaje relativo acumulativo de fármaco frente al tiempo (horas) (eje Y: % de liberación del fármaco, eje X: tiempo (h)).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Antes de divulgar y describir las presentes composiciones y métodos de uso, se entenderá por un experto en la técnica que, a menos que se indique otra cosa, esta invención no está limitada a vehículos farmacéuticos específicos, o a regímenes de administración particulares. También debe entenderse que la terminología empleada en el presente documento tiene como único fin describir las realizaciones particulares y no pretende ser limitante.

El término "forma de dosificación manipulada" se define para los fines de la presente invención en el sentido de que

la forma de dosificación ha sido manipulada por medios mecánicos, térmicos y/o químicos con el objetivo pretendido de afectar a la integridad física original y las propiedades de la forma de dosificación comercialmente disponible. Un ejemplo de manipulación de una forma de dosificación es cuando se intenta extraer el agente terapéutico de una forma de dosificación comercialmente disponible para su liberación inmediata cuando ésta está formulada realmente en una forma de dosificación de liberación modificada. La extracción de un agente terapéutico a partir de una forma de dosificación comercialmente disponible también puede realizarse con el fin de hacer que el agente terapéutico esté disponible para el abuso mediante una ruta de administración alternativa, por ejemplo, por vía parenteral, por vía nasal o por instilación en la fosa nasal.

10 La manipulación puede ser, por ejemplo, mediante trituración, molienda, cizallamiento, aplastamiento, masticación, disolución en un disolvente, calentamiento o incluso cualquier combinación de tales actos.

En la presente solicitud, los términos o expresiones "agente activo", "agente terapéuticamente activo", "agente terapéutico", "principio activo", "principio farmacéutico activo", "fármaco", "agente farmacológicamente activo", "agente activo farmacéuticamente aceptable" y/o "sustancia activa farmacéuticamente aceptable" se usan de forma intercambiable para referirse a un material químico, compuesto, agente o sustancia que tiene una actividad fisiológica específica o seleccionada medible cuando se administra a un sujeto en una cantidad farmacéuticamente significativa o eficaz. El agente activo puede ser un agente terapéutico, profiláctico o de diagnóstico. Estos términos de la técnica son bien conocidos en las artes farmacéuticas y médicas.

20 De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica de liberación modificada disuasoria del abuso para administración oral que comprende un agente farmacéutico activo y glucomanano de konjac.

25 En una realización preferida de la invención, se proporciona glucomanano de konjac que se libera cuando se manipula la forma de dosificación y convierte la forma de dosificación manipulada en una masa de gel espesa que ralentiza la absorción del analgésico opiáceo de tal forma que es menos probable que un adicto obtenga un "colocón" rápido. En ciertas realizaciones preferidas, cuando la forma de dosificación se manipula y se expone a una pequeña cantidad (por ejemplo, menos de aproximadamente 10 ml) de un líquido acuoso (por ejemplo, incluyendo, pero sin limitación, agua), la forma de dosificación no será adecuada para inyección y/o inhalación.

El término disuasorio del abuso como se usa en el presente documento, se entiende que significa que desalienta o pretende desanimar a alguien a utilizar indebidamente la composición que se reivindica. En una realización preferida de la presente invención, se entiende que la disuasión del abuso está destinada a hacer que la extracción del disolvente y la posterior inyección del agente farmacéutico activo sean muy difíciles o impracticables por un posible adicto.

En otra realización de la presente invención, la disuasión del abuso también se entiende que significa que tras la inhalación de la composición triturada de acuerdo con la presente invención, el adicto sentirá irritación nasal debida a la incorporación de un irritante en la composición. Tras la adición del líquido acuoso, la forma de dosificación manipulada se convierte en una masa de gel espesa y viscosa, lo que la hace inadecuada para inyección. Tras la administración oral, se espera que la forma de dosificación manipulada, ahora en forma de una masa de gel, no "descargue" el agente terapéutico y de ese modo haga que la ingestión oral de la forma de dosificación manipulada resulte inútil para los adictos.

45 El término "no apto para inyección" se define para los fines de la presente invención en el sentido de que habrá una dificultad sustancial para manipular la forma de dosificación manipulada con el objetivo de inyectarla con el uso de una jeringa. Las principales razones que justificarían que una forma de dosificación manipulada sea inadecuada para la inyección son las siguientes: debido al dolor tras la administración o dificultad para introducir el fármaco a la jeringa y/o empujar la forma de dosificación manipulada a través de una jeringa. La viscosidad de la forma de dosificación manipulada reduce de este modo el potencial de abuso del fármaco en la forma de dosificación. En algunas realizaciones, el glucomanano de konjac está presente en una cantidad que hace que la evaporación del disolvente sea mucho más difícil. Una vez que el solvente se pone en la dosis en polvo, el calentamiento adicional por los adictos para extraer el API acelerará la gelificación en un medio y produce una masa en gel altamente viscosa que, a su vez, no es apta para la inyección.

Las dificultades en la manipulación emanan de la viscosidad impartida en la forma de dosificación manipulada. Esto tiene por efecto reducir el potencial de abuso del analgésico opiáceo en la forma de dosificación. El agente gelificante, glucomanano de konjac, puede estar presente en una cantidad tal en la forma de dosificación para evitar

la evaporación completa del disolvente a una mezcla acuosa de la forma de dosificación. Esto, a su vez, evita que se concentre el agente terapéutico, y en su lugar, produce un gel que no es adecuado para la inyección.

El agente gelificante, de acuerdo con un aspecto de la presente invención, es glucomanano de konjac y se libera cuando la forma de dosificación se manipula y se coloca en un disolvente. Esto convierte la forma de dosificación manipulada en una masa blanda tipo gel que ralentiza la absorción del analgésico opiáceo de tal forma que es menos probable que el adicto obtenga un "colocón" rápido, ya que se evita la liberación inmediata del agente terapéutico. En ciertas realizaciones preferidas, cuando la forma de dosificación se manipula y se expone a una pequeña cantidad (por ejemplo, menos de aproximadamente 10 ml) de un medio líquido (por ejemplo, incluyendo, pero sin limitación, agua), la forma de dosificación no será adecuada para inyección y/o inhalación. Tras la adición del líquido acuoso, la forma de dosificación manipulada se vuelve espesa y viscosa, volviéndola también inadecuada para la inyección y la instilación en el orificio nasal.

De acuerdo con una realización de la presente invención, el uso de glucomanano de konjac tiene una ventaja sustancial sobre lo que se usa comúnmente como excipiente farmacéutico, ya que proporciona disuasión del abuso mediante extracción por disolvente sobre una amplia variedad de disolventes mientras proporciona propiedades de liberación modificadas a la composición. Por lo tanto, de acuerdo con una realización preferida de la presente invención, el uso de glucomanano de konjac es suficiente para proporcionar el perfil de liberación modificado deseado mientras que al mismo tiempo proporciona disuasión del abuso mediante extracción con disolvente sobre una amplia gama de disolventes.

El glucomanano de Konjac se puede adquirir en el mercado en un peso molecular promedio que varía de 200.000 a 2.000.000. Los grupos acetilo que se encuentran en el esqueleto del glucomanano de konjac contribuyen a la solubilidad de este último. Los grupos de acetilo y su ubicación son función del proceso de fabricación de acetilación de konjac y se pueden ubicar, en promedio, en cada 9 a 19 unidades de azúcar.

Existen varias gomas de konjac disponibles en el mercado. Los grados varían según el contenido de glucomanano y la viscosidad de la goma. Por ejemplo, los grados de las gomas de konjac están disponibles si el contenido de glucomanano está por encima del 71 %, por encima del 74 %, por encima del 80 %, por encima del 83 %, por encima del 86 % y por encima del 90 %. Las viscosidades entre grados pueden variar de $6 - 8 \times 10^3$ mPa·s a $15 - 18 \times 10^3$ mPa·s.

En ciertas realizaciones de la presente invención, la composición de liberación modificada se logra a través de una matriz que tiene opcionalmente un revestimiento de liberación modificado adicional como se expone en el presente documento. En ciertas realizaciones de la presente invención, una matriz de liberación modificada que contiene al menos otro agente modificador de la liberación puede producir las velocidades de disolución *in vitro* deseadas del fármaco o fármacos que liberan el analgésico opiáceo de una manera dependiente del pH o independiente del pH.

Las composiciones de acuerdo con la presente invención comprenden además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Dichos excipientes se añaden a las composiciones para una variedad de propósitos. Los excipientes farmacéuticamente aceptables, que pueden estar presentes en las composiciones de acuerdo con la presente invención, se seleccionan del grupo que consiste en: diluyentes, aglutinantes, lubricantes, disgregantes, emolientes, agentes de revestimiento y agentes modificadores de la liberación.

Una lista no limitativa de agentes modificadores de la liberación que pueden incluirse en una matriz de liberación modificada de acuerdo con la invención incluye materiales hidrófilos y/o hidrófobos, tales como gomas, éteres de celulosa, resinas acrílicas, materiales derivados de proteínas, ceras, goma laca y aceites tales como aceite de ricino hidrogenado y aceite vegetal hidrogenado. Sin embargo, puede usarse cualquier material de liberación sostenida hidrófobo o hidrófilo farmacéuticamente aceptable que sea capaz de impartir propiedades de modificación de la liberación del analgésico opiáceo de acuerdo con la presente invención. Los polímeros de liberación sostenida preferidos incluyen alquilcelulosas tales como etilcelulosa, polímeros y copolímeros de ácido acrílico y metacrílico; y éteres de celulosa, especialmente hidroxialquilcelulosas (especialmente hidroxipropilmetilcelulosa) y carboxialquilcelulosas. Los polímeros y copolímeros de ácido acrílico y metacrílico preferidos incluyen metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, acrilato de etilo, metacrilato de trimetilamonioetilo, metacrilato de cianoetilo, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de alquilamida de ácido metacrílico, poli(metacrilato de metilo), poli(ácido metacrílico) (anhídrido), polimetacrilato, poliacrilamida, poli(anhídrido de ácido metacrílico), y copolímeros de metacrilato de glicidilo. Se pueden usar combinaciones de dos o más de los materiales anteriores para obtener el perfil de disolución deseado.

Algunos de los excipientes farmacéuticamente aceptables preferidos de las composiciones de la presente invención incluyen: povidona, hidróxido de sodio, alcohol isopropílico, MCC90 silicificado (Prosolv®), dióxido de silicio coloidal (Aerosil®), fosfato dibásico de calcio hidrato, croscarmelosa sódica, óxido de magnesio pesado, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, crospovidona, almidones, lactosa, óxidos de hierro y mezclas de los mismos.

Los diluyentes adecuados incluyen, por ejemplo, cargas inertes farmacéuticamente aceptables tales como celulosa microcristalina, lactosa, almidón pregelatinizado, fosfato de calcio dibásico, sacáridos, crospovidona, y mezclas de los anteriores.

10

Los aglutinantes adecuados incluyen, por ejemplo, los siguientes: povidona, copovidona, ácido alginico, alginato de sodio, derivados de celulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, gelatina, almidón o derivados de almidón y mezclas de los mismos.

15 Los lubricantes adecuados incluyen, por ejemplo, los siguientes: estearato de magnesio, aluminio o calcio, ácido esteárico, estearilfumarato de sodio, talco, benzoato de sodio, monoácido graso de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado de monoestearato de glicerilo, polietilenglicol y mezclas de los mismos.

Los disgregantes adecuados incluyen, por ejemplo, los siguientes: croscarmelosa sódica, glicolato sódico de almidón, almidón de maíz, CMC-Ca, CMC-Na, celulosa microcristalina, PVP reticulada, ácido alginico, alginato de sodio, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa poco sustituida y mezclas de los mismos.

Los anti-adherentes adecuados incluyen, por ejemplo, uno o más compuestos que son capaces de evitar la pegajosidad en las superficies de los punzones. Los ejemplos de anti-adherentes incluyen compuestos que contienen silicio tales como dióxido de silicio coloidal, trisilicato de magnesio y talco.

El término "tratamiento" como se usa en el presente documento se entiende que significa el tratamiento y la atención de un paciente o la lucha contra la enfermedad, trastorno y/o los síntomas. El término "tratamiento" pretende incluir la multitud de acciones consideradas por los proveedores de servicios de salud como parte de una subclase de tratamiento, estas incluyen: tratamiento activo; tratamiento causal; tratamiento conservador; tratamiento empírico; tratamiento expectante; tratamiento paliativo; tratamiento preventivo, tratamiento profiláctico; tratamiento racional; tratamiento específico; y tratamiento sintomático.

La composición farmacéutica de liberación modificada disuasoria del abuso para administración oral de la presente invención puede ser adecuada para su uso en el tratamiento de una diversidad de afecciones, pero típicamente se usará con medicamentos para el dolor para tratar, minimizar o prevenir el dolor.

La invención propuesta permitirá formular composiciones disuasorias del abuso que contienen un fármaco que es propenso al abuso y que no está limitado a opiáceos, sino que también incluye otros fármacos enumerados anteriormente. Con fines ejemplares y dado que los opiáceos son generalmente los fármacos de los que más se abusa, la presente invención permite a un experto en la técnica desarrollar composiciones disuasorias del abuso que sean equivalentes a las formas de dosificación actualmente disponibles que contienen la oxycodona opiácea que proporcionan un intervalo de cantidad de dosificación que incluye 5, 10, 15, 20, 30, 40, 60, 80 y 160 mg de base de oxycodona por comprimido. Las formas de dosificación actualmente disponibles que contienen la hidromorfona opiácea proporcionan un intervalo de cantidad de dosificación que incluye 2, 4, 8, 16 y 32 mg de base de hidromorfona por comprimido. La invención propuesta permitirá formular composiciones disuasorias del abuso que contengan estas cantidades, así como cualquier otra cantidad dentro de ese intervalo o incluso fuera de ese intervalo, siempre que dichas cantidades sean aceptables para las autoridades sanitarias pertinentes.

A la luz de los resultados obtenidos, los inventores desarrollaron formulaciones en las que está presente más de un compuesto polimérico gelificante en las composiciones farmacéuticas disuasorias del abuso. Esto proporcionó la gelificación eficiente para composiciones farmacéuticas en todos los disolventes ensayados.

Los inventores establecieron que la goma gellan no forma un gel por debajo de pH 2 y en condiciones de alto contenido de sal tales como 50 mM a pH 7,5. Además, los inventores determinaron que el glucomanano de konjac no forma consistentemente un gel fuerte en soluciones hidroalcohólicas.

Los inventores establecieron además que, cuando se combinaban goma gellan y glucomanano de konjac en las proporciones adecuadas, se formaba un gel semisólido en todos los disolventes ensayados. Posteriormente, para

- reducir la cantidad de glucomanano de konjac y goma gellan usados, los inventores establecieron que ciertos compuestos poliméricos gelificantes podrían producir composiciones farmacéuticas disuasorias del abuso de liberación modificada. El al menos un compuesto polimérico gelificante se selecciona del grupo que consiste en: polisacáridos, azúcares, alcoholes derivados de azúcar, almidones, derivados de almidón, derivados de celulosa, carragenano, pectina, alginato de sodio, goma gellan, goma xantana, poloxámero, carbopol, polyox, povidona, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hipermelosa y combinaciones de los mismos. Preferiblemente, el al menos un compuesto polimérico gelificante se selecciona del grupo que consiste en: goma gellan, goma xantana, carragenano, carbopol, polyox, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y combinaciones de los mismos.
- 10 En la composición farmacéutica con componentes disuasorios del abuso de acuerdo con la presente invención, el contenido adecuado para glucomanano de konjac puede variar del 3 % al 90 % p/p (del comprimido total sin revestimiento), preferiblemente del 10 % al 80 % p/p, más preferiblemente del 30 % al 60 % p/p, para goma gellan del 1 % al 80 % p/p (del comprimido total sin revestimiento), preferiblemente del 1 % al 30 % p/p, para un tercer compuesto polimérico gelificante del 1 % al 50 % p/p (del comprimido total sin revestimiento), preferiblemente del 1 % al 30 % p/p en base al peso total de la composición farmacéutica.

Un método de fabricación de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención sería a través de una granulación en húmedo (acuosa o no acuosa). Esto se realiza usando una solución/suspensión de aglutinante o pasta de todos o parte de todos o podrían usarse algunos polímeros usados en esta formulación (o cualquier aglutinante adecuado de polímeros gelificantes o no gelificantes hidrófilos o hidrófobos tales como HPMC, PVP, EC, HPC, Polyox®) para fabricar la masa húmeda del fármaco y otros excipientes en un recipiente adecuado. Después, la masa húmeda se moltura en húmedo o se seca directamente en un recipiente adecuado. Finalmente, la masa seca se podría reducir y tamizar para obtener gránulos del tamaño de malla adecuados. Los gránulos podrían lubricarse y perforarse en comprimidos con o sin disgregantes adicionales.

Otro método de fabricación de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención sería mediante compactación con rodillos. Los ingredientes se mezclan con una parte o la totalidad del lubricante y luego se comprimen por rodillo. El compacto se moltura entonces en gránulos que después se lubrican y se perforan en comprimidos con o sin disgregantes adicionales.

Aún otro método de fabricación de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención sería a través de cápsulas cargas de polvo/gránulos. La mezcla final obtenida usando cualquiera de los métodos mencionados anteriormente tales como compresión directa, granulación en húmedo o compactación con rodillo se lubrica y se introduce en una cubierta de cápsula del tamaño adecuado con o sin desintegrantes adicionales.

Otro método más para fabricar las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención sería mediante la granulación del principio farmacéutico activo con excipientes adecuados y mezcla de los gránulos formados de este modo con otros excipientes para formar la matriz. Posteriormente, la mezcla se comprime en comprimidos o se carga en cápsulas como se ha mencionado anteriormente.

Aún otro método más de fabricación de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención sería la fabricación de micropartículas de liberación inmediata y de liberación modificada que contienen el principio farmacéutico activo y los excipientes adecuados y en mezcla con otros excipientes matriciales adecuados. Posteriormente, la mezcla se comprime en comprimidos o se carga en cápsulas como se ha mencionado anteriormente.

Otro método más de fabricación de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención sería la fabricación de comprimidos de doble capa o multicapa alterando la proporción de excipientes y troquelando la mezcla en distintas capas como parte de los comprimidos estratificados.

REALIZACIONES PREFERIDAS DE ACUERDO CON LA PRESENTE INVENCION

La presente invención proporciona una composición farmacéutica disuasoria del abuso que puede administrarse por vía oral de liberación modificada que comprende: una cantidad terapéuticamente eficaz de un principio farmacéutico activo y glucomanano de konjac.

Los siguientes ejemplos ilustran diversos aspectos de la presente invención. No deben interpretarse para limitar las reivindicaciones de ninguna manera.

Ejemplo comparativo 1

Se preparó una composición de liberación modificada de hidromorfona HCl que contenía glucomanano de konjac como excipiente disuasorio del abuso. La siguiente es una lista de los componentes presentes en la formulación:

5

Tabla 1 - Componentes presentes en la composición del Ejemplo 1

SN	Ingredientes	(mg)
1	Hidromorfona HCl	32
2	Glucomanano de konjac	270
3	Dióxido de silicio coloidal	2
4	Crospovidona XL	91
5	Estearato de magnesio	5
	Total (núcleo)	400
6	Opadry 00H12006	20
Total	(núcleo + revestimiento)	420

Preparación de comprimidos**10 Preparación del núcleo del comprimido**

Los ingredientes 1-4 se mezclaron en una bolsa de polietileno de un tamaño adecuado y se pasaron a través de una boquilla. La mezcla resultante se mezcló en un mezclador de cubeta durante 10 minutos. Finalmente, el estearato de magnesio se tamizó a través de una malla 60 y se añadió al mezclador de cubeta y se mezcló durante 3 minutos.

15 La mezcla se comprimió entonces en comprimidos.

Preparación de comprimidos revestidos

Se disolvió Opadry® en medio de disolución, agua para obtener una mezcla del 15 % p/v. Los núcleos de comprimido se cargaron en un recipiente del tamaño adecuado y se recubrieron usando la mezcla de Opadry® anterior.

Evaluación del perfil de disolución

25 El perfil de disolución de los comprimidos obtenidos a partir del Ejemplo 1 mencionado anteriormente se ensayó en 900 ml de medio de disolución (tampón fosfato pH 6,8) usando un aparato de disolución USP1 a 100 rpm a 37 °C. Las muestras se tomaron en 1, 2, 4, 6, 8 y 12 horas y se analizaron para determinar el principio farmacéutico activo usando el método UV. La concentración del fármaco se calculó usando una curva estándar construida usando API puro y corregida para el blanco. La condición de exceso de medio de disolución se mantuvo a lo largo de todo el ensayo reemplazando la cantidad equivalente de medio para cada muestra tomada.

30

Evaluación del comportamiento de gelificación

Cada comprimido revestido se trituró en un mortero para obtener un polvo fino. Esto se transfirió luego a un vial de vidrio transparente de 20 ml y se añadieron 10 ml de disolvente. Se agitó inmediatamente de manera vigorosa y se observó el tiempo necesario para obtener una masa semisólida que no cayera mientras se invertía la botella 180 grados. El tiempo de gelificación se calculó usando medios a temperatura ambiente, así como también usando medios de ebullición e hirviendo adicionalmente la mezcla.

40 Jeringabilidad e inyectabilidad

Con el fin de abusar de los fármacos a través de la ruta de inyección, los adictos típicamente trituran el comprimido y lo disuelven en una pequeña cantidad de agua para extraer el fármaco soluble. La facilidad de dispensar de la masa en la jeringa (jeringabilidad) y la inyección de la masa en la jeringa (inyectabilidad) se evaluó, cuando fue posible, usando la jeringa de insulina que suelen usar. Los comprimidos triturados del Ejemplo 1 se convirtieron rápidamente en una masa blanda semisólida que no cayó en la inversión a 180 grados del vial en pocos minutos en los medios fríos y en un minuto en los medios calientes. Debido a la consistencia semisólida blanda de los comprimidos triturados en estos medios (Tablas 5 a 8), no fue posible extraer la masa obtenida en una jeringa para su posterior inyección.

45

Ejemplo comparativo 2

Se preparó una composición de liberación modificada de oxicodona que contenía glucomanano de konjac como excipiente disuasorio del abuso. La siguiente es la lista de excipientes y sus cantidades respectivas:

Tabla 2 - Componentes presentes en la composición del Ejemplo 2

SN	Ingredientes	(mg)
1	Oxicodona HCl	40
2	Glucomanano de konjac	270
3	Dióxido de silicio coloidal	3,5
4	Crospovidona XL	180,3
5	Estearato de magnesio	6,25
Total	(núcleo)	505
6	Opadry 00H12006	20
Total		525

Preparación de comprimidos

10

Preparación del núcleo del comprimido

Los ingredientes 1-4 se mezclaron en una bolsa de polietileno de un tamaño adecuado y se pasaron a través de una boquilla. La mezcla resultante se mezcló en un mezclador de cubeta durante 10 minutos. Finalmente, el estearato de magnesio se tamizó a través de una malla 60 y se añadió al mezclador de cubeta y se mezcló durante 3 minutos. La mezcla se comprimió entonces en comprimidos.

15

Preparación de comprimidos revestidos

Se disolvió Opadry® en agua DM para obtener una mezcla al 15 % p/v. Los núcleos de comprimido se cargaron en un recipiente del tamaño adecuado y se recubrieron usando la mezcla de Opadry® anterior.

20

Evaluación del perfil de disolución

El perfil de disolución de los comprimidos obtenidos a partir del Ejemplo 2 mencionado anteriormente se estudió en 900 ml de medio de disolución (tampón fosfato pH 6,8) usando un aparato de disolución USP1 a 100 rpm a 37 °C. Las muestras se tomaron en 1, 2, 4, 6, 8 y 12 horas y se analizaron para determinar el principio farmacéutico activo usando el método UV. La concentración del fármaco se calculó usando una curva estándar construida usando API puro y corregida para el blanco. La condición de exceso de medio de disolución se mantuvo a lo largo de todo el ensayo reemplazando la cantidad equivalente de medio para cada muestra tomada.

30

Evaluación del comportamiento de gelificación

Cada comprimido revestido obtenido del Ejemplo 2 mencionado anteriormente se trituró en un mortero para obtener un polvo fino. El polvo se transfirió luego a un vial de vidrio transparente de 20 ml y se añadieron 10 ml de disolvente. Se agitó inmediatamente de manera vigorosa y se registró el tiempo necesario para obtener una masa semisólida que no cayera mientras se invertía la botella 180 grados. El tiempo de gelificación se midió usando medios a temperatura ambiente, así como también usando medios de ebullición e hirviendo adicionalmente la mezcla.

40

La mezcla en polvo tenía buena fluidez y densidad. Los núcleos de los comprimidos preparados eran de superficie lisa y con una dureza de 13 N y un 0 % de friabilidad. El revestimiento aumentó adicionalmente la dureza del comprimido.

El perfil de disolución de los comprimidos disuasorios del abuso de hidromorfona mencionados en el Ejemplo 1 se muestra en la Tabla 3 y la Figura 1. La disolución fue lineal y el porcentaje de liberación del fármaco aumentó con el tiempo. De forma similar, el perfil de disolución de los comprimidos disuasorios del abuso de oxicodona mencionados en el Ejemplo 2 se muestra en la Tabla 4 y en la Figura 1. La disolución fue lineal y el porcentaje de liberación del fármaco aumentó con el tiempo.

45

Para evaluar la eficacia del glucomanano de konjac para disuadir a los adictos potenciales de extraer una sustancia opiácea de una composición de liberación modificada, se realizaron pruebas de gelificación para determinar el tiempo de gelificación de un comprimido triturado del Ejemplo 1 y el Ejemplo 2 en 10 ml de medio a temperatura ambiente (Tabla 3 y 4 respectivamente), así como en medios de ebullición. Se observó el tiempo necesario para obtener una masa de gel semisólida que no cayera mientras se invertía el vial de vidrio a 180°. Cuanto más rápido se forme esta masa blanda semisólida, menos posibilidades habrá de extraer la solución e inyectarse por posibles adictos. Se observó que el tiempo de gelificación era de 3 minutos en medios no alcohólicos que cubrían casi todos los intervalos de pH. Dado que los adictos particularmente tratan de disolver el fármaco en agua, el tiempo de gelificación rápida en agua fue de valor añadido. De manera similar, la fórmula del comprimido gelificó en etanol al 5 % en agua. A una concentración de etanol más alta, se obtuvo una masa fluida viscosa líquida espesa. Sin embargo, en estos casos, la masa del fluido viscoso cayó mientras se invertía el vial de vidrio a 180 grados.

Como los adictos usan principalmente calor para extraer el fármaco de la mezcla, el efecto del calor sobre la gelificación se determinó usando medios de ebullición e hirviendo adicionalmente la mezcla. Se observó que el tiempo de gelificación disminuyó de 3 minutos a menos de un minuto en medios no alcohólicos y etanol al 5 %. De forma similar, se formó un gel, caracterizado como no espeso, en etanol al 10 % y al 20 % en 4 minutos.

Además, a una concentración de etanol del 40 %, se obtuvo una masa fluida viscosa líquida espesa. Sin embargo, la masa gelificada cayó mientras se invertía el vial de vidrio a 180°.

El perfil de disolución para el comprimido de liberación modificada disuasoria del abuso de hidromorfona (Ejemplo 1) se realizó en 900 ml de medio de disolución (tampón fosfato pH 6,8) usando un aparato de disolución USPI a 100 rpm. Los resultados se informan en la Tabla 3 a continuación.

Tabla 3 - Resultados del perfil de disolución de la formulación de liberación controlada disuasoria del abuso de hidromorfona que contiene glucomanano de konjac como excipiente disuasorio del abuso

Tiempo	Recipiente 1	Recipiente 2	Recipiente 3	Recipiente 4	Recipiente 5	Recipiente 6	Prom. (%)
0	0	0	0	0	0	0	0
1	24	15	13	17	13	18	17
2	33	29	25	29	26	32	29
4	56	53	51	52	56	61	55
6	75	74	69	68	76	78	73
8	86	86	81	80	88	89	85
12	99	97	93	91	97	96	96

El perfil de disolución del comprimido de liberación modificada disuasoria del abuso de oxicodona (Ejemplo 2) se realizó en 900 ml de medio de disolución (tampón fosfato pH 6,8) usando un aparato de disolución USPI a 100 rpm. Los resultados se informan en la Tabla 4 a continuación.

Tabla 4 - Resultados del perfil de disolución de la formulación de liberación controlada de oxicodona que contiene glucomanano de konjac como excipiente disuasorio del abuso

Tiempo	Recipiente 1	Recipiente 2	Recipiente 3	Recipiente 4	Recipiente 5	Recipiente 6	Prom. (%)
0	0	0	0	0	0	0	0
1	12	10	12	13	11	13	12
2	23	19	22	26	24	22	23
4	46	40	43	49	46	46	45
6	65	57	60	65	63	64	62
8	79	69	72	76	75	77	75
12	95	85	87	89	88	90	89

Para evaluar la eficacia del konjac para disuadir a los adictos potenciales de extraer una sustancia opiácea (hidromorfona) de una composición de liberación modificada, se realizaron pruebas para determinar el tiempo de gelificación de un comprimido triturado de los comprimidos del Ejemplo 1 y el Ejemplo 2 en 10 ml de diversos medios a temperatura ambiente.

Tabla 5 - Determinación del tiempo de gelificación de un comprimido triturado de hidromorfona del Ejemplo 1 en 10 ml de medio a temperatura ambiente

Media	Tiempo que tarda el gel en no caer cuando el vial se invierte 180°
Agua	2,5 min
0,1 N pH 1,1	2,5 min
Tampón acetato pH 4	2 min
Tampón fosfato pH 6,8	2 min
NaOH al 0,5 % p/v pH 12,5	1,8 min
etanol al 5 % v/v	7 min
etanol al 10 % v/v	Dispersión viscosa que caía cada vez que se invertía el vial
etanol al 20 % v/v	Dispersión viscosa que caía cada vez que se invertía el vial
etanol al 40 % v/v	Dispersión viscosa que caía cada vez que se invertía el vial

Con el fin de evaluar la eficacia del glucomanano de konjac para evitar que los adictos potenciales extraigan una sustancia opiácea (oxicodona) a partir de una formulación de liberación modificada, se realizaron pruebas para determinar el tiempo de gelificación de un comprimido triturado de oxicodona preparada de acuerdo con el Ejemplo 2 en 10 ml de diversos medios a temperatura ambiente.

Tabla 6 - Determinación del tiempo de gelificación de un comprimido triturado de oxicodona del Ejemplo 2 en 10 ml de medio a temperatura ambiente

Media	Tiempo que tarda el gel en no caer cuando el vial se invierte 180° (min)
Agua	2 min
0,1 N pH 1,1	2 min
Tampón acetato pH 4	2 min
Tampón fosfato pH 6,8	2,5 min
NaOH al 0,5 % p/v pH 12,5	1,8 min
etanol al 5 % v/v	7 min
etanol al 10 % v/v	Dispersión viscosa que caía cada vez que se invertía el vial
etanol al 20 % v/v	Dispersión viscosa que caía cada vez que se invertía el vial
etanol al 40 % v/v	Dispersión viscosa que caía cada vez que se invertía el vial

Para evaluar la eficacia del konjac para disuadir a los adictos potenciales de extraer una sustancia opiácea (hidromorfona) de una composición de liberación modificada, se realizaron pruebas para determinar el tiempo de gelificación de un comprimido triturado de hidromorfona del Ejemplo 1 en 10 ml de medio de ebullición.

Tabla 7 - Determinación del tiempo de gelificación de un comprimido triturado de hidromorfona del Ejemplo 1 en 10 ml de medio de ebullición

Media	Tiempo que tarda el gel en no caer cuando el vial se invierte 180°
Agua	40 s
0,1 N pH 1,1	40 s
Tampón acetato pH 4	50 s
Tampón fosfato pH 6,8	50 s
NaOH al 0,5 % p/v pH 12,5	50 s
etanol al 5 % v/v	50 s
etanol al 10 % v/v	3,5 min
etanol al 20 % v/v	3,5 min
etanol al 40 % v/v	Dispersión viscosa que caía cada vez que se invertía el vial

Para evaluar la eficacia del konjac para disuadir a los adictos potenciales de extraer una sustancia opiácea (oxicodona) de una composición de liberación modificada, se realizaron pruebas para determinar el tiempo de gelificación de un comprimido triturado de oxicodona del Ejemplo 2 en 10 ml de medio de ebullición.

Tabla 8 - Determinación del tiempo de gelificación de un comprimido triturado de oxicodona del Ejemplo 2 en 10 ml de medio de ebullición

Media	Tiempo que tarda el gel en no caer cuando el vial se invierte 180°
Agua	40 s
0,1 N pH 1,1	Fluido muy espeso que caía muy lentamente cada vez que se invertía el vial

Tampón acetato pH 4	50 s
Tampón fosfato pH 6,8	60 s
NaOH al 0,5 % p/v pH 12,5	50 s
etanol al 5 % v/v	50 s
etanol al 10 % v/v	3,5 min
etanol al 20 % v/v	3,5 min
etanol al 40 % v/v	Fluido viscoso que caía cada vez que se invertía el vial

Ejemplo 3

Se preparó una composición de liberación modificada de hidromorfona HCl que contenía glucomanano de konjac, goma gellan y goma xantana como excipientes disuasorios del abuso. Se preparó y se ensayó para determinar la disuasión del abuso y el comportamiento de la disolución. La siguiente es la composición de este ejemplo:

Tabla 9 - Componentes presentes en la composición del Ejemplo 3

SN	Ingrediente	Cant./Comp.	
		(mg)	% p/p
1	Hidromorfona HCl	32	5,33
2	Aerosil	3	0,5
3	Estearato de magnesio	6	1
4	Goma gellan CG HA	100	16,66667
5	Glucomanano de konjac	200	33,33333
6	Xantana 180	50	8,333333
7	Crospovidona XL	209	34,83
	Total	600	100

10 Método de fabricación:

A. Pasar el artículo 1, 4, 5, 6 y 7 a través de una malla 30 y mezclar esos ingredientes en un mezclador de cubeta durante 10 minutos.

15 B. Pasar 2 y 3 a través de una malla 40 y cargar en el mezclador de cubeta que contiene los ingredientes de la Etapa A.

C. Mezclar durante 3 minutos.

La disolución de esta composición se realizó usando el método de cesto USP I. Los resultados de las pruebas en este ejemplo se exponen en la Figura 2.

20

Para evaluar la eficacia de konjac en presencia de goma gellan y goma xantana para evitar que los adictos potenciales extraigan una sustancia opioide (hidromorfona) de una composición de liberación controlada, se realizaron pruebas para determinar el tiempo de gelificación de un comprimido triturado de hidromorfona HCl del Ejemplo 3 en 10 ml en medio a temperatura ambiente. Los resultados de estas pruebas se exponen en la Tabla 10 a

25 continuación.

Tabla 10 - Determinación del tiempo de gelificación de un comprimido triturado de hidromorfona HCl del Ejemplo 3 en 10 ml de medio a temperatura ambiente

Media	Tiempo que tarda el gel en no caer cuando el vial se invierte 180°
Agua	10 s
0,1 N pH 1,1	90 s
Tampón acetato pH 4	10 s
Tampón fosfato pH 7,5	20 s
NaOH al 0,5 % p/v pH 12,5	15 s
etanol al 40 % v/v	8 min

30 Ejemplo 4

Se preparó una composición de liberación modificada de hidromorfona HCl que contenía glucomanano de konjac, goma gellan y HPMC k100M como excipientes disuasorios del abuso. Se preparó y se ensayó para determinar la disuasión del abuso y el comportamiento de la disolución. La siguiente es la composición de este ejemplo:

Tabla 11 - Componentes presentes en la composición del Ejemplo 4

SN	Ingrediente	Cant./Comp.	
		(mg)	% p/p
1	Hidromorfona HCl	32	5,33
2	Aerosil	3	0,5
3	Estearato de magnesio	6	1
4	Goma gellan CG HA	100	16,66667
5	Glucomanano de konjac	200	33,33333
6	HPMC k100M	50	8,333333
7	Crospovidona XL	209	34,83
	Total	600	100

Método de fabricación:

- 5 A. Pasar el artículo 1, 4, 5, 6 y 7 a través de una malla 30 y mezclar esos ingredientes en un mezclador de cubeta durante 10 minutos.
 B. Pasar 2 y 3 a través de una malla 40 y cargar en el mezclador de cubeta que contiene los ingredientes de la Etapa A.
 10 C. Mezclar durante 3 minutos.

La disolución de esta formulación se realizó usando el método de cesto USP I. Los resultados de las pruebas en el Ejemplo 4 se exponen en la Figura 2.

- 15 Para evaluar la eficacia de konjac en presencia de goma gellan y HPMC para evitar que los adictos potenciales extraigan una sustancia opioide (hidromorfona) de una composición de liberación controlada, se realizaron pruebas para determinar el tiempo de gelificación de un comprimido triturado de hidromorfona HCl del Ejemplo 4 en 10 ml en medio de disolución. Los resultados de estas pruebas se exponen en la Tabla 12 a continuación.

Tabla 12 - Determinación del tiempo de gelificación de un comprimido triturado de hidromorfona HCl del Ejemplo 4 en 10 ml de medio a temperatura ambiente

Media	Tiempo que tarda el gel en no caer cuando el vial se invierte 180°
Agua	15 s - masa semisólida
0,1 N pH 1,1	60 s - masa semisólida
Tampón acetato pH 4	20 s - masa semisólida
Tampón fosfato pH 7,5	30 s - masa semisólida
NaOH al 0,5 % p/v pH 12,5	15 s - masa semisólida
etanol al 40 % v/v	30 s/era una masa viscosa no inyecta/no apta para dispensación en jeringa

Ejemplo 5

- 25 Se preparó una composición de liberación modificada de hidromorfona HCl que contenía glucomanano de konjac, goma gellan y carragenano como excipientes disuasorios del abuso. Se preparó y se ensayó para determinar la disuasión del abuso y el comportamiento de la disolución. La siguiente es la formulación de este ejemplo:

Tabla 13 - Componentes presentes en la composición del Ejemplo 5

SN	Ingrediente	Cant./Comp.	
		(mg)	% p/p
1	Hidromorfona HCl	32	5,33
2	Aerosil	3	0,5
3	Estearato de magnesio	6	1
4	Goma gellan CG HA	100	16,66667
5	Glucomanano de konjac	200	33,33333
6	Carragenano 130	50	8,333333
7	Crospovidona XL	209	34,83
	Total	600	100

- 30 **Método de fabricación:**

- A. Pasar el artículo 1, 4, 5, 6 y 7 a través de una malla 30 y mezclar esos ingredientes en un mezclador de cubeta durante 10 minutos.
 B. Pasar 2 y 3 a través de una malla 40 y cargar en el mezclador de cubeta que contiene los ingredientes de la Etapa A.
 C. Mezclar durante 3 minutos.

La disolución de esta formulación se realizó usando el método de cesta USP I. Los resultados del ensayo del Ejemplo 5 se exponen en la Figura 2.

Para evaluar la eficacia de konjac en presencia de goma gellan y goma de carragenano para evitar que los adictos potenciales extraigan una sustancia opioide (hidromorfona) de una composición de liberación modificada, se realizaron pruebas para determinar el tiempo de gelificación de un comprimido triturado de hidromorfona HCl del Ejemplo 5 en 10 ml de medio a temperatura ambiente. Los resultados de estas pruebas se exponen en la Tabla 14 a continuación.

Tabla 14 - Determinación del tiempo de gelificación de un comprimido triturado de hidromorfona HCl del Ejemplo 5 en 10 ml de medio a temperatura ambiente

Media	Tiempo que tarda el gel en no caer cuando el vial se invierte 180°
Agua	15 s - masa semisólida
0,1 N pH 1,1	1 min - masa semisólida
Tampón acetato pH 4	30 s - masa semisólida
Tampón fosfato pH 7,5	25 s - masa semisólida
NaOH al 0,5 % p/v pH 12,5	10 s - masa semisólida
etanol al 40 % v/v	5 min - masa viscosa no apta para dispensación en jeringa y no inyectable

Ejemplo 6

Se preparó una composición de liberación modificada de hidromorfona HCl que contenía glucomanano de konjac, goma gellan y óxido de polietileno como excipientes disuasorios del abuso. Se preparó y se ensayó para determinar la disuasión del abuso y el comportamiento de la disolución. La siguiente es la formulación de este ejemplo:

Tabla 15 - Componentes presentes en la composición del Ejemplo 6

SN	Ingrediente	Cant./Comp.	
		(mg)	% p/p
1	Hidromorfona HCl	32	5,33
2	Aerosil	3	0,5
3	Estearato de magnesio	6	1
4	Goma gellan CG HA	100	16,66667
5	Glucomanano de konjac	200	33,33333
6	Polyox 303	50	8,333333
7	Crospovidona XL	209	34,83
	Total	600	100

Método de fabricación:

- A. Pasar el artículo 1, 4, 5, 6 y 7 a través de una malla 30 y mezclar esos ingredientes en un mezclador de cubeta durante 10 minutos.
 B. Pasar 2 y 3 a través de una malla 40 y cargar en el mezclador de cubeta que contiene los ingredientes de la Etapa A.
 C. Mezclar durante 3 minutos.

La disolución de esta composición se realizó usando el método de cesta USP I. Los resultados del ensayo del Ejemplo 6 se exponen en la Figura 2.

Para evaluar la eficacia de konjac en presencia de goma gellan y óxido de polietileno para evitar que los adictos potenciales extraigan una sustancia opioide (hidromorfona) de una composición de liberación modificada, se realizaron pruebas para determinar el tiempo de gelificación de un comprimido triturado de hidromorfona HCl del

Ejemplo 6 en 10 ml de medio a temperatura ambiente. Los resultados de estas pruebas se exponen en la Tabla 16 a continuación.

5 **Tabla 16 - Determinación del tiempo de gelificación de un comprimido triturado de hidromorfona HCl del Ejemplo 6 en 10 ml de medio a temperatura ambiente**

Media	Tiempo que tarda el gel en no caer cuando el vial se invierte 180°
Agua	15 s - masa semisólida
0,1 N pH 1,1	60 s - masa semisólida
Tampón acetato pH 4	30 s - masa semisólida
Tampón fosfato pH 7,5	50 s - masa semisólida
NaOH al 0,5 % p/v pH 12,5	20 s - masa semisólida
etanol al 40 % v/v	Instantáneamente - masa viscosa no apta para dispensación en jeringa y no inyectable

Ejemplo 7

10 Se preparó una composición de liberación modificada de hidromorfona HCl que contenía glucomanano de konjac, goma gellan y carbopol como excipientes disuasorios del abuso. Se preparó y se ensayó para determinar la disuasión del abuso y el comportamiento de la disolución. La siguiente es la formulación del Ejemplo 7.

Tabla 17 - Componentes presentes en la composición del Ejemplo 7

N	Ingrediente	Cant./Comp.	
		(mg)	% p/p
1	Hidromorfona HCl	32	5,33
2	Aerosil	3	0,5
3	Estearato de magnesio	6	1
4	Goma gellan CG HA	100	16,66667
5	Glucomanano de konjac	200	33,33333
6	Carbopol 971P	50	8,33333
7	Crospovidona XL	209	34,83
	Total	600	100

15 Método de fabricación:

A. Pasar el artículo 1, 4, 5, 6 y 7 a través de una malla 30 y mezclar esos ingredientes en un mezclador de cubeta durante 10 minutos.

20 B. Pasar 2 y 3 a través de una malla 40 y cargar en el mezclador de cubeta que contiene los ingredientes de la Etapa A.

C. Mezclar durante 3 minutos.

La disolución de esta composición se realizó usando el método de cesto USP I. Los resultados de las pruebas en el Ejemplo 7 se exponen en la Figura 2.

25 Para evaluar la eficacia de konjac en presencia de goma gellan y carbopol para evitar que los adictos potenciales extraigan una sustancia opioide (hidromorfona) de una composición de liberación modificada, se realizaron pruebas para determinar el tiempo de gelificación de un comprimido triturado de hidromorfona HCl del Ejemplo 7 en 10 ml de medio a temperatura ambiente. Los resultados de estas pruebas se exponen en la Tabla 18 a continuación.

30 **Tabla 18 - Determinación del tiempo de gelificación de un comprimido triturado de hidromorfona HCl del Ejemplo 7 en 10 ml de medio a temperatura ambiente**

Media	Tiempo que tarda el gel en no caer cuando el vial se invierte 180°
Agua	15 s - masa semisólida
0,1 N pH 1,1	90 s - masa semisólida
Tampón acetato pH 4	20 s - masa semisólida
Tampón fosfato pH 7,5	30 s - masa semisólida
NaOH al 0,5 % p/v pH 12	30 s - masa semisólida
etanol al 40 % v/v	Instantáneamente - masa viscosa no apta para dispensación en jeringa y no inyectable

El perfil de disolución para los comprimidos de liberación modificada disuasorios del abuso de hidromorfona HCl

preparados en los Ejemplos 3, 4, 5, 6, y 7 se realizaron en 900 ml de medio de disolución (tampón fosfato pH 6,8) usando un aparato de disolución USPI a 100 rpm. Los resultados se informan en la Tabla 19 a continuación.

Tabla 19 - Resultados del perfil de disolución de formulaciones de liberación controlada de hidromorfona de los Ejemplos 3, 4, 5, 6 y 7

5

Tiempo	<u>Ejemplo 3 (ADTF-166)</u>	<u>Ejemplo 4 (ADTF-167)</u>	<u>Ejemplo 5 (ADTF-168)</u>	<u>Ejemplo 6 (ADTF-169)</u>	<u>Ejemplo 7 (ADTF-170)</u>
0	0	0	0	0	0
60	12	9	14	16	0
120	18	19	25	27	7
240	31	36	35	44	20
360	43	51	48	58	30
480	53	63	59	69	38
720	70	80	74	84	51

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica disuasoria del abuso que puede administrarse por vía oral de liberación modificada que comprende: una cantidad terapéuticamente eficaz de un principio farmacéutico activo, glucomanano de konjac y goma gellan.
2. Una composición farmacéutica disuasoria del abuso que puede administrarse por vía oral de liberación modificada de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el principio farmacéutico activo se selecciona del grupo que consiste en: opiáceos y derivados de morfina seleccionados del grupo que consiste en oxicodona HCl, bitartrato de hidrocodona, hidromorfona, oximorfona, meperidina, propoxifeno, fentanilo, tramadol, codeína, morfina y metadona; antidepresivos seleccionados del grupo que consiste en: barbitúricos, benzodiazepinas y medicamentos para dormir; estimulantes seleccionados del grupo que consiste en: anfetaminas y fenidato de metilo; y dextrometorfano.
3. Una composición farmacéutica disuasoria del abuso que puede administrarse por vía oral de liberación modificada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en la que dicha composición proporciona la liberación del principio farmacéutico activo durante 8 horas, durante al menos 12 horas o durante 24 horas.
4. La composición farmacéutica disuasoria del abuso que puede administrarse por vía oral de liberación modificada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el glucomanano de konjac está presente en una cantidad que varía del 3 % al 90 % p/p, del 10 % al 80 % p/p, del 25 % al 65 % p/p, del 30 % al 60 % p/p o del 30 % al 50 % p/p.
5. La composición farmacéutica disuasoria del abuso que puede administrarse por vía oral de liberación modificada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la goma gellan está presente en una cantidad que varía de aproximadamente el 1,0 % p/p a aproximadamente el 30 % p/p.
6. La composición farmacéutica disuasoria del abuso que puede administrarse por vía oral de liberación modificada de acuerdo con la reivindicación 1 a 5, en la que dicha composición se convierte en un gel no inyectable y no apto para dispensación en jeringa cuando se manipula y se expone a un medio acuoso, alcohólico, ácido o básico.
7. La composición farmacéutica disuasoria del abuso que puede administrarse por vía oral de liberación modificada de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además al menos otro compuesto polimérico gelificante, en la que el al menos otro compuesto polimérico gelificante se selecciona del grupo que consiste en: polisacáridos, azúcares, derivados de azúcar, alcoholes, almidones, derivados de almidón, derivados de celulosa, pectina, alginato de sodio, poloxámero, goma xantana, carragenano, carbopol, óxido de polietileno, povidona, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) hipermelosa y combinaciones de los mismos.
8. Una composición farmacéutica disuasoria del abuso que puede administrarse por vía oral de liberación modificada que comprende:
 - al menos un principio farmacéuticamente activo susceptible de abuso;
 - glucomanano de konjac;
 - goma gellan;
 - al menos un compuesto polimérico gelificante seleccionado del grupo que consiste en: goma xantana, óxido de polietileno, carragenano, carbopol, hidroxipropilmetilcelulosa y combinaciones de los mismos;
 - opcionalmente, lauril sulfato de sodio,
 - opcionalmente, un irritante nasal, y
 - al menos otro excipiente farmacéuticamente aceptable;
 en donde dicha formulación proporciona la liberación del principio farmacéutico activo y tiene un perfil de disolución *in vitro* donde no más del 60 % del principio farmacéuticamente activo se disuelve en 6 horas después de la administración como se determina mediante el método de paletas de USP descrito en USP XXVI (2003).
9. La composición farmacéutica disuasoria del abuso que puede administrarse por vía oral de liberación modificada de acuerdo con la reivindicación 8, en la que la goma gellan está presente en una cantidad que varía del 1,0 % p/p al 30 % p/p.
10. La composición farmacéutica disuasoria del abuso que puede administrarse por vía oral de liberación

modificada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende además al menos un irritante nasal seleccionado del grupo que consiste en: lauril sulfato de sodio, capsaicina y análogos de capsaicina seleccionados de resiniferatoxina, tiniatoxina, heptanoilisobutilamida, heptanoil guaiacilamida, otras isobutilamidas o guaiacilamidas, dihidrocapsaicina, homoilinil octiléster, nonanoil vanililamida y mezclas de los mismos.

5

11. La composición farmacéutica disuasoria del abuso que puede administrarse por vía oral de liberación modificada de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el irritante nasal es lauril sulfato de sodio y está presente en una cantidad que varía de aproximadamente el 1,0 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p.

10 12. Una composición farmacéutica disuasoria del abuso que puede administrarse por vía oral de liberación modificada que comprende:

- 15
- a) un principio farmacéutico activo susceptible de abuso;
 - b) glucomanano de konjac;
 - c) lauril sulfato de sodio;
 - d) goma gellan; y
 - e) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable diferente,

para su uso en el tratamiento del dolor, depresiones, ansiedad o trastornos del sueño.

20

13. Una composición farmacéutica disuasoria del abuso que puede administrarse por vía oral de liberación modificada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en la que tras manipulación y exposición a un medio acuoso, alcohólico, ácido y/o básico, dicha composición se convierte en un gel no inyectable y no apto para dispensación en jeringa.

25

14. La composición farmacéutica disuasoria del abuso que puede administrarse por vía oral de liberación modificada de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 13 para su uso en el tratamiento del dolor o la depresión.

15. Una composición farmacéutica disuasoria del abuso que puede administrarse por vía oral de liberación modificada para su uso en el tratamiento del dolor, depresión, ansiedad o trastornos del sueño, narcolepsia y trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) en seres humanos, en la que dicha composición comprende: una cantidad terapéuticamente eficaz de un principio farmacéutico activo susceptible de abuso; glucomanano de konjac; goma gellan; opcionalmente, al menos un irritante nasal; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable diferente.

35

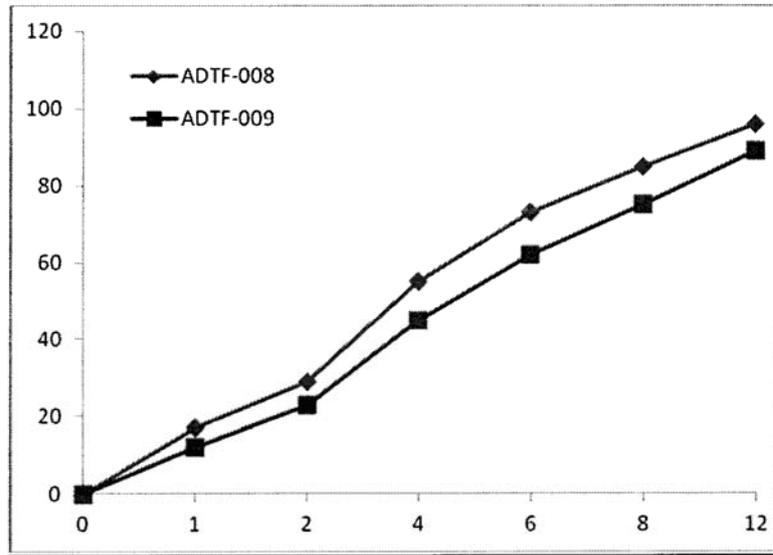


Figura 1

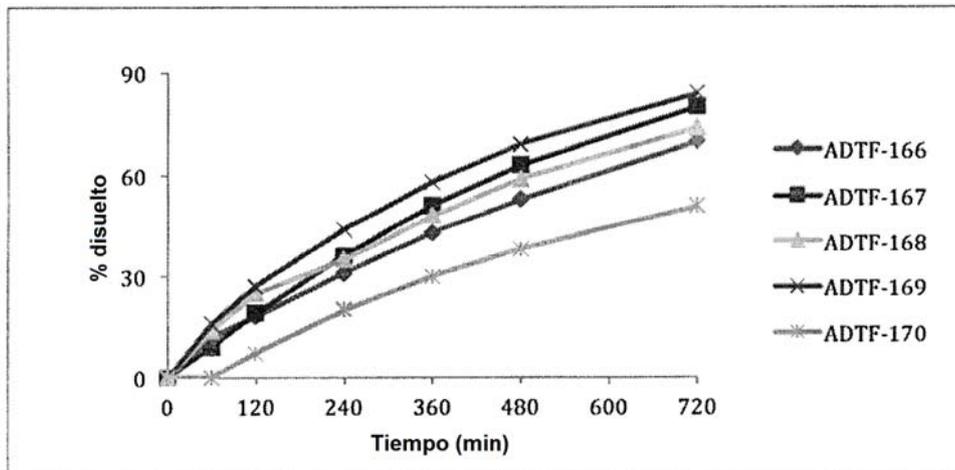


Figura 2