(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 691 982**

(51) Int. CI.:

A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.11.2013 PCT/US2013/072249**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **05.06.2014 WO14085599**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.11.2013 E 13859441 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.09.2018 EP 2925304**

(54) Título: **Liberación autorregulada de un principio activo farmacéutico**

(30) Prioridad:

30.11.2012 US 201261731901 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.11.2018

(73) Titular/es:

ACURA PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
616 N. North Court
Palatine, IL 60067, US

(72) Inventor/es:

BRZECZKO, ALBERT, W. y
HOLLENBECK, R., GARY

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

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

Liberación autorregulada de un principio activo farmacéutico

Antecedentes de la invención

La clase de fármacos que presentan propiedades similares al opio o la morfina se denominan opioideos, o agonistas opioideos. Como agonistas, determinados fármacos se caracterizan por interactuar con sitios de unión estereoespecíficos y saturables en el cerebro y otros tejidos y órganos corporales. Los péptidos endógenos similares a opioideos están presentes en áreas del sistema nervioso central que se presume están relacionadas con la percepción del dolor; el movimiento, el estado de ánimo y el comportamiento; y con la regulación de las funciones neuroendocrinológicas. Se han estudiado ampliamente tres tipos de receptores opioideos clásicos, mu (μ), delta (δ), y kappa (k),. Cada uno de estos receptores tiene una distribución anatómica única en el cerebro, médula espinal, y la periferia. La mayoría de los opioideos usados clínicamente son relativamente selectivos para los receptores μ, reflejando su similitud con la morfina. Sin embargo, los fármacos que contienen opioideos que son relativamente selectivos para un subtipo de receptor concreto a dosis terapéuticas normalizadas interactuarán a menudo con múltiples subtipos de receptores cuando se proporcionan a dosis suficientemente altas, conduciendo a posibles cambios en su efecto farmacológico. Esto es especialmente verdadero ya que las dosis de opioideos se escalan para superar la tolerancia.

El potencial para el desarrollo de la tolerancia, la dependencia física y/ psicológica (es decir, la adicción) con el uso repetido de opioideos es un rasgo característico de la mayoría de fármacos que contienen analgésicos opioideos. La posibilidad de desarrollar adicción es uno de los riesgos principales en el uso de opioideos para la gestión del dolor. Otro riesgo principal asociado con el uso de opioideos es el desvío de estos fármacos de un paciente con dolor legítimo a otros individuos (no pacientes) para fines recreativos.

Los drogodependientes y/o adictos pueden coger normalmente una forma farmacéutica sólida prevista para la administración oral que contiene uno o más analgésicos opioideos y aplastan, cizallan, muelen, mascan, disuelven, extraen o manipulan de otra forma o dañan la dosis unitaria de tal manera que una parte significativa o incluso la cantidad completa del principio activo queda disponible para la administración mediante 1) inyección, 2) inhalación, y/o 3 consumo oral en cantidades que exceden la dosis terapéutica típica de dichos fármacos.

Existen tres modelos básicos de comportamiento que conducen a la dependencia de opioideos. El primero implica individuos cuyo uso de fármacos opioideos comienza en el contexto de un tratamiento médico legítimo y que obtienen sus suministros de fármacos inicialmente a través de recetas de profesionales sanitarios titulados adecuadamente. A través de un proceso pernicioso estos individuos pueden en última instancia comenzar a solicitar recetas de suministros de fármacos para exceder sus necesidades médicas legales a través de múltiples profesionales sanitarios y/o farmacias y/o de fuentes ilícitas diferentes a los canales de distribución de fármacos legales. El segundo modelo de dependencia comienza con usuarios de fármacos experimentales o "recreativos" que buscan un "subidón" sin indicación médica legítima para fármacos sujetos a dependencias. Un tercer modelo de dependencia implica usuarios que comienzan en uno u otro de los modos anteriores y, en última instancia cambian a fármacos administrados por vía oral obtenidos de programas de tratamiento de la adicción organizados y legales.

Un drogodependiente puede emplear comúnmente diversas rutas de administración para depender de una formulación farmacéutica que contiene un opioideo. Los métodos más comunes incluyen 1) parenteral (por ejemplo, inyección intravenosa), 2) intranasal (por ejemplo, esnifar, y 3) ingestión oral repetida de cantidades excesivas, por ejemplo, de comprimidos o cápsulas administrados por vía oral. Un modo de dependencia de fármacos sólidos orales implica la extracción del componente opioideo de la forma farmacéutica mezclando en primer lugar la forma farmacéutica con un disolvente adecuado (por ejemplo, agua) y a continuación extraer posteriormente el componente opioideo de la mezcla para su uso en una solución adecuada para la inyección intravenosa del opioideo para conseguir un "subidón".

Se han realizado intentos para disminuir el potencial de dependencia de los fármacos administrados por vía oral. Estos intentos generalmente se centran en la inclusión en la forma farmacéutica oral de un antagonista que no es oralmente activo pero que bloqueará sustancialmente los efectos del fármaco si se intenta disolver el fármaco y administrar este por vía parenteral.
Además, El documento WO 2011/066980 A2 divulga formas farmacéuticas orales que se notifican que reducen el potencial de dependencia del fármaco.

A pesar de todos los intentos, el uso incorrecto y el abuso de los productos farmacéuticos continúa aumentando. De forma evidente, existe una necesidad creciente de métodos y composiciones novedosas y eficaces para impedir la dependencia de productos farmacéuticos (por ejemplo, productos farmacéuticos administrados por vía oral) incluyendo, aunque no de forma limitativa, la liberación inmediata, la liberación continua o la liberación extendida y formulaciones de liberación retardada para fármacos sujetos a dependencia. En particular, dichos métodos y composiciones serían útiles para los analgésicos opioideos, para pacientes que buscan terapia de fármacos, que impidan la dependencia y minimicen o reduzcan el potencial de dependencia física o psicológica.

Sumario de la invención

De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, una composición farmacéutica que impide la dependencia incluye un principio farmacéuticamente activo; un ingrediente soluble en ácido que comprende un copolímero catiónico basado en metacrilato de dimetilaminoetilo, metacrilato de butilo, y metacrilato de metilo; y un ingrediente tamponante que comprende carbonato de calcio, bicarbonato de sodio, óxido de magnesio, fosfato de sodio tribásico, o sus combinaciones; en el que el ingrediente soluble en ácido y el ingrediente tamponante retardan la liberación del principio farmacéuticamente activo cuando la composición se ingiere en exceso de una dosificación prevista, en el que el ingrediente tamponante está presente en una cantidad de 45 % en peso a 95 % en peso de la composición farmacéutica, y en el que el principio farmacéuticamente activo está contenido en una matriz del ingrediente soluble en ácido.

En algunas realizaciones, el principio farmacéuticamente activo es un fármaco susceptible a dependencia. En algunas realizaciones, el ingrediente farmacéuticamente activo es un fármaco que tiene un índice terapéutico estrecho.

En algunas realizaciones, el ingrediente soluble en ácido puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1 % en peso a aproximadamente 40 % en peso de la composición farmacéutica.

Breve descripción de los dibujos

La presente invención se entenderá mejor examinando las siguientes figuras, que ilustran determinadas propiedades de la presente invención, en las que:

La Figura 1 muestra el efecto de los carbonatos de calcio sobre el pH de un medio de disolución con el tiempo.

La Figura 2 muestra el efecto del medio de disolución sobre la liberación de un principio activo a partir de gránulos de carbonato de calcio.

La Figura 3 muestra la liberación de un principio activo a partir de gránulos de copolímero catiónico.

La Figura 4 muestra la variación del pH de un medio de disolución cuando se añaden múltiples comprimidos.

La Figura 5 muestra una comparación de la liberación de un principio activo in vitro a partir de administraciones de comprimidos únicas y múltiples.

Haciendo referencia a las figuras, las características que son iguales en todas las Figuras se denotan con los mismos números de referencia.

Descripción detallada de la invención

En algunas realizaciones, las formulaciones de la presente invención se diseñan para bloquear o impedir los efectos producidos por la sobreingestión intencionada o no intencionada de productos farmacéuticos. En condiciones de dosificación normales, las formulaciones inventivas pueden permitir la administración oral completa y/o bioequivalente de la dosis de fármaco deseada. Sin embargo, cuando se ingieren dosis en exceso, tanto de forma intencionada como no intencionada, las formulaciones inventivas pueden trabajar tanto para ralentizar como para bloquear la liberación y la posterior absorción de las dosis excesivas. Por tanto, en el caso de una sobreingestión intencionada donde un drogodependiente consumiría dosis en exceso de un fármaco que produce dependencia para experimentar un efecto de euforia, el efecto se reduciría significativamente por las formulaciones inventivas en comparación con las dosis que liberan libremente en exceso el fármaco productor de dependencia. De esta manera, la formulación inventiva puede trabajar como elemento disuasorio de la dependencia de las formulaciones inventivas a fin de conseguir el efecto de euforia. Además, el paciente que utiliza la invención como se indica recibirá el tratamiento terapéutico deseado.

En general, y como se describe con más detalle en el presente documento, las formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden diseñarse con uno o más componentes para controlar la liberación y/o la absorción de un principio activo farmacéutico. En algunas realizaciones, una formulación farmacéutica puede diseñarse con características que modifican el pH y/o una característica de solubilidad dependiente del pH. Una característica modificadora del pH puede alterar la liberación y/o la absorción de un principio activo modificando el pH del entorno gástrico según si la composición farmacéutica se ingiere a una cantidad de dosificación adecuada o en exceso. Se puede proporcionar una característica modificadora del pH mediante la inclusión de uno o más ingredientes tamponantes y/o ingredientes antiácidos en la composición farmacéutica. Una característica de solubilidad dependiente del pH puede alterar la liberación y/o la absorción de un principio activo conteniendo o liberando el principio activo farmacéutico, dependiendo del pH del entorno gástrico. Se puede proporcionar una característica de solubilidad dependiente del pH mediante la inclusión de uno o más ingredientes solubles en ácido en la composición farmacéutica.

Componentes

Principios activos farmacéuticos

Cualquier fármaco, sal de fármaco terapéuticamente aceptable, derivado de fármaco, análogo de fármaco, homólogo de fármaco, o polimorfo se puede usar en la presente invención. Los fármacos adecuados para su uso con la presente invención se pueden encontrar en la Physician's Desk Reference, 59ª Edición, cuyo contenido se incorpora por la presente por referencia. En una realización, el fármaco es un fármaco administrado por vía oral.

En determinadas realizaciones, se utilizan fármacos susceptibles de dependencia. Los fármacos comúnmente susceptibles a la dependencia incluyen fármacos psicoactivos y analgésicos, incluyendo, aunque no de forma limitativa, opioideos, opiáceos, estimulantes, tranquilizantes, sedantes, ansiolíticos, narcóticos y fármacos que pueden producir dependencia psicológica y/o física. En una realización, el fármaco para su uso en la presente invención puede incluir anfetaminas, compuestos similares a anfetaminas, benzodiazepinas, y metil fenidato o sus combinaciones. En otra realización, la presente invención puede incluir cualquiera de los isómeros resueltos de los fármacos descritos en el presente documento.

Un fármaco para su uso en la presente invención que puede ser susceptible de dependencia puede ser uno o más de los siguientes: alfentanilo, anfetaminas, buprenorfina, butorfanol, carfentanilo, codeína, dezocina, diacetilmorfina, dihidrocodeína, dihidromorfina, difenoxilato, diprenorfina, etorfina, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, β-hidroxi-3-metilfentanilo, levo-α-acetilmetadol, levofanol, lofentanilo, meperidina, metadona, metilfenidato, morfina, nalbufina, nalmefeno, oxicodona, oximorfona, pentazocina, petidina, propoxifeno, remifentanilo, sufentanilo, tilidina, y tramodol, sales, derivados, análogos, homólogos, sus polimorfos, y mezclas de cualquiera de los anteriores.

En otra realización, un fármaco para su uso con la presente invención que puede ser susceptible de dependencia incluye uno o más de los siguientes: bromhidrato de dextrometorfan (3-metoxi-17-meti-9a, 13a, 14a-morfinano monohidratado), *N*-{1-[2-(4-etil-5-oxo-2-tetrazolin-1-il)-etil]-4-metoximetil-4-piperidil}propionanilida (alfentanilo), ácido 5,5-dialil barbitúrico (alobarbital), alilprodina, alfaprodina, 8-cloro-1-metil-6-fenil-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-benzodiacepina (alprazolam), 2-dietilaminopropiofenona (anfepramona), (±)-α-metil fenetilamina (anfetamina), 2-(α-metilfenetil-amino)-2-fenil acetonitrilo (anfetaminilo), ácido 5-etil-5-isopentil barbitúrico (amobarbital), anileridina, apocodeína, ácido 5,5-dietil barbitúrico (barbital), bencilmorfina, bezitramida, 7-bromo-5-(2-piridil)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (bromazepam), 2-bromo-4-(2-clorofenil)-9-metil-6*H*-tieno[3,2-*f*] [1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepina (brotizolam), 17-ciclopropilmetil-4,5α-epoxi-7α[(S)-1-hidroxi-1,2,2-trimetilpropil]-6-metoxi-6,14-*endo*-etanomorfinan-3-ol (buprenorfina), ácido 5-butil-5-etil barbitúrico (butobarbital), butorfanol, carbamato de (7-cloro-l,3-dihidro-1-metil-2-oxo-5-fenil-2*H*-1,4-benzodiazepin-3-il)-dimetilo (camazepam), (1*S*,2*S*)-2-amino-1-fenil-1-propanol (catina/D-norpseudoefedrina), óxido de 7-cloro-*N*-metil-5-fenil-3*H*-1,4-benzodiazepin-2-ilamina-4 (clordiazepóxido), 7-cloro-1-metil-5-fenil-1*H*-1,5-benzodiazepina-2,4(3*H*,5*H*)-diona (clobazam), 5-(2-clorofenil)-7-nitro-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (clonazepam), clonitazeno, ácido 7-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiacepina-3-carboxílico (clorazepato), 5-(2-clorofenil)-7-etil-1-metil-1*H*-tieno[2,3-e][1,4]-diacepin-2(3*H*)-ona (clotiazepam), 10-cloro-11b-(2-clorofenil)-2,3,7,11b-tetrahidrooxazolo[3,2-*d*] [1,4]benzodiacepin-6(5*H*)-ona (cloxazolam), carboxilato de (-)-metil-[3β-benzoiloxi-2β(1αH,5α*H*)-tropano (cocaína), 4,5α-epoxi-3-metoxi-17-metil-7-morfinen-6α-ol (codeína), ácido 5-(1-ciclohexenil)-5-etil barbitúrico (ciclobarbital), ciclorfan, ciprenorfina, 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1*H*-1,4-benzodiacepin-2(3*H*)-ona (delorazepam), desomorfina, dextromoramida, propionato de (+)-(1-bencil-3-dimetilamino-2-metil-1-fenilpropilo) (dextropropoxifeno), dezocina, diampromida, diamorfona, 7-cloro-1-metil-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiacepin-2(3*H*)-ona (diazepam), 4,5α-epoxi-3-metoxi-17-metil-6α-morfinanol (dihidrocodeína), 4,5α-epoxi-17-metil-3,6α-morfiinandiol (dihidromorfina), dimenoxadol, dimefetamol [sic - Tr.Ed.], dimetil tiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, (6a*R*,10a*R*)-6,6,9-trimetil-3-pentil-6a,7,8,10a-tetrahidro-6*H*-benzo[c]cromen-1-ol (dronabinol), eptazocina, 8-cloro-6-fenil-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiacepina (estazolam), etoheptazina, etil metil tiambuteno, etil-[7-cloro-5-(2-fluorofenil)-2,3-dihidro-2-oxo-1*H*-1,4-benzodiacepin-3-carboxilateo] (etil loflazepato), 4,5α-epoxi-3-etoxi-17-metil-7-morfinen-6α-ol (etilmorfina), etonitrazeno, 4,5α-epoxi-7α-(1-hidroxi-1-metilbutil)-6-metoxi-17-metil-6,14-*endo*-eteno-morfinan-3-ol (etorfina), *N*-etil-3-fenil-8,9,10-trinorbornan-2-ilamina (fencamfamina), 7-[2-(α-metilfenetilamino)-etil] teofilina (fenetilina), 3-(α-metilfenetilamino) propionitrilo (fenproporex), *N*-(1-fenetil-4-piperidil) propionanilida (fentanilo), 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1-metil-1*H*-1,4-benzodiacepin-2(3*H*)-ona (fludiazepam), 5-(2-fluorofenil)-1-metil-7-nitro-1*H*-1,4-benzodiacepin-2-(3*H*)-ona (flunitrazepam), 7-cloro-1-(2-dietilaminoetil)-5-(2-fluorofenil)-1*H*-1,4-benzodiacepin-2(3*H*)-ona (flurazepam), 7-cloro-5-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-1,4-benzodiacepin-2(3*H*)-ona (halazepam), 10-bromo-11b-(2-fluorofenil)-2,3,7,11b-tetrahidro[1,3]oxazolo[3,2-d][1,4]benzodiacepin-6(5*H*)-ona (haloxazolam), heroína, 4,5α-epoxi-3-metoxi-17-metil-6-morfinanona (hidrocodona), 4,5α-epoxi-3-hidroxi-17-metil-6-morfinanona (hidromorfona), hidroxipetidina, isometadona, hidroximetil morfinan, 11-cloro-8,12b-dihidro-2,8-dimetil-12b-fenil-4*H*-[1,3]oxazino[3,2-d] [1,4]benzodiacepin-4,7(6*H*)-diona (ketazolam), 1-[4-(3-hidroxifenil)-1-metil-4-piperidil]-1-propanona (ketobemidona), acetato de (3*S*,6*S*)-6-dimetilamino-4,4-difenilheptan-3-ilo (levacetilmetadol (LAAM)), (-)-6-dimetilamino-4,4-difenil-3-heptanona (levometadona), (-)-17-metil-3-morfinanol (levorfanol), levofenacil morfan, lofentanilo, 6-(2-clorofenil)-2-(4-metil-1-piperazinilmetileno)-8-nitro-2*H*-imidazo [1,2a] [1,4]benzodiacepin-1(4*H*)-ona (loprazolam), 7-cloro-5-(2-clorofenil)-3-hidroxi-1*H*-1,4-benzodiacepin-2(3*H*)-ona (lorazepam), 7-cloro-5-(2-clorofenil)-3-hidroxi-1-metil-1*H*-1,4-benzodiacepin-2(3*H*)-ona (lormetazepam), 5-(4-clorofenil)-2,5-dihidro-3*H*-imidazo[2,1-*a*]isoindol-5-ol (mazindol), 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiacepina (medazepam), *N*-(3-cloropropil)-α-metilfenetilamina (mefenorex), meperidina, dicarbamato de 2-

metil-2-propil trimetileno (meprobamato), meptazinol, metazocina, metilmorfina, *N,α*-dimetilfenetilamina (metanfetamina), (±)-6-dimetilamino-4,4-difenil-3-heptanona (metadona), 2-metil-3-*o*-tolil-4(3*H*)-quinazolinona (metacualona), metil-[2-fenil-2-(2-piperidil)acetato] (metil fenidato), ácido 5-etil-1-metil-5-fenil barbitúrico (metil fenobarbital), 3,3-dietil-5-metil-2,4-piperidinadiona (metiprilon), metopon, 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4*H*-imidazo[1,5-*a*][1,4]benzodiacepina (midazolam), 2-(benzhidrilsulfinil) acetamida (modafinilo), 4,5α-epoxi-17-metil-7-morfineno-3,6α-diol (morfina), mirofina, (±)-*trans*-3-(1,1-dimetilheptil)-7,8,10,10α-tetrahidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-6*H*-dibenzo[*b,d*]piran-9(6α*H*)-ona (nabilona), nalbufeno, nalorfina, narceína, nicomorfina, 1-metil-7-nitro-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiacepin-2(3*H*)-ona (nimetazepam), 7-nitro-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiacepin-2(3*H*)-ona (nitrazepam), 7-cloro-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiacepin-2-(3*H*)-ona (nordazepam), norlevorfanol, 6-dimetilamino-4,4-difenil-3-hexanona (normetadona), normorfina, norpipanona, el zumo coagulado de las plantas que pertenecen a las especies *Papaver somniferum* (opio), 7-cloro-3-hidroxi-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiacepin-2-(3*H*)-ona (oxazepam), *(cis-trans)*-10-cloro-2,3,7,11b-tetrahidro-2-metil-11b-feniloxazolo [3,2-*d*] [1,4]benzodiacepin-6-(5*H*)-ona (oxazolam), 4,5α-epoxi-14-hidroxi-3-metoxi-17-metil-6-morfinanona (oxicodona), oximorfona, plantas y partes de plantas de las plantas que pertenecen a las especies *Papaver somniferum* (la subespecie *setigerum) (Papaver somniferum*), papaveretum, 2-imino-5-fenil-4-oxazolidinona (pernolina), 1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11-dimetil-3-(3-metil-2-butenil)-2,6-metano-3-benzazocin-8-ol (pentazocina), ácido 5-etil-5-(1-metilbutil) barbitúrico (pentobarbital), etil-(1-metil-4-fenil-4-piperidina-carboxilato) (petidina), fenadoxona, fenomorfan, fenazocina, fenoperidina, piminodina, folcodeína, 3-metil-2-fenil morfolina (fenmetrazina), ácido 5-etil-5-fenil barbitúrico (fenobarbital), α,α-dimetil fenetilamina (fentermina), 7-cloro-5-fenil-1-(2-propinil)-1*H*-1,4-benzodiacepin-2(3*H*)-ona (pinazepam), alcohol α-(2-piperidil)benzhidrílico(pipradol), 1'-(3-ciano-3,3-difenilpropil)[1,4'-bipiperidina]-4'-carboxamida (piritramida), 7-cloro-1-(ciclopropilmetil)-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiacepin-2(3*H*)-ona (prazepam), profadol, proheptazina, promedol, properidina, propoxifeno, *N*-(1-metil-2-piperidinoetil)-*N*-(2-piridil) propionamida, metil-{3-[4-metoxicarbonil-4-(*N*-fenilpropanoamido)piperidino]propanoato} (remifentanilo), ácido 5-*sec.* -butil-5-etil barbitúrico (secbutabarbital), ácido 5-alil-5-(1-metilbutil) barbitúrico (secobarbital), *N*-{4-metoximetil-1-[2-(2-tienil)etil]-4-piperidil} propionanilida (sufentanilo), 7-cloro-2-hidroxi-metil-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiacepin-2-(3*H*)-ona (temazepam), 7-cloro-5-(1-ciclohexenil)-1-metil-1*H*-1,4-benzodiacepin-2(3*H*)-ona (tetrazepam), etil-(2-dimetilamino-1 -fenil-3-ciclohexano-1-carboxilato) (tilidina (*cis* y *trans*)), tramadol, 8-cloro-6-(2-clorofenilo)-1-metil-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiacepina (triazolam), ácido 5-(1-metilbutil)-5-vinil barbitúrico (vinilbital), (1R*,2R*)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil) fenol, (1R,2R,4S)-2-[dimetilamino)metil-4-(*p*-fluorobenciloxi)-1-(m-metoxifenil) ciclohexanol, cada uno opcionalmente en la forma de los compuestos estereoisoméricos correspondientes así como los derivados correspondientes, especialmente ésteres o éteres, y todos son compuestos fisiológicamente compatibles, especialmente sales y solvatos.

En una realización, una composición farmacéutica de la presente invención incluye uno o más opioideos tales como hidrocodona, hidromorfona, morfina y oxicodona y/o sus sales, como el principio terapéuticamente activo. Normalmente, cuando se procesa en una forma farmacéutica adecuada, como se describe con mayor detalle a continuación, el fármaco puede estar presente en dichas formas farmacéuticas en una cantidad normalmente prescrita, usualmente aproximadamente 0,5 a aproximadamente 25 por ciento basado en el peso peso, basándose en el peso total de la formulación.

Con respecto a analgésicos en forma farmacéutica unitaria, dichos fármacos pueden estar presentes en una cantidad farmacéuticamente aceptable; las dosis estándar de dichos fármacos son generalmente conocidas en la técnica y se divulgan, por ejemplo, en la *United States Pharmacopeia and National Formulary* (USP 36-NF 31). Rockville, MD: United States Pharmacopeia Convention; 2013.

En algunas realizaciones, dichos fármacos pueden estar presentes en una cantidad de aproximadamente 5, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175 o 200 mg. En algunas realizaciones, el fármaco puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg o aproximadamente 5 a aproximadamente 200 mg. En algunas realizaciones, una forma farmacéutica contiene una cantidad adecuada de fármaco para proporcionar un efecto terapéutico.

En algunas realizaciones, un principio farmacéuticamente activo puede incluir un fármaco que tiene un índice terapéutico estrecho. Los fármacos que tienen un índice terapéutico estrecho pueden incluir, aunque no de forma limitativa, aminofilina, carbamazepina, clindamicina, clonidina, digoxina, disopiramida, difilina, guantidina, mesilato de isoetarina, isoproterenol, levotiroxina, carbonato de litio, metaproterenol, minoxidilo, oxitrifilina, fenitoína, pasosina, primidona, procainamida, gluconato de quinidina, teofilina, ácido valproico, valproato de sodio y warfarina de sodio, y similares. Con respecto a los fármacos que tienen una dosis terapéutica estrecha en forma farmacéutica unitaria, dichos fármacos pueden estar presentes en una cantidad farmacéuticamente aceptable; las dosis estándar de dichos fármacos son generalmente conocidas en la técnica y se divulgan, por ejemplo, en la *United States Pharmacopeia and National Formulary* (USP 36-NF 31). Rockville, MD: United States Pharmacopeia Convention; 2013.

En algunas realizaciones, dichos fármacos pueden estar presentes en una cantidad de aproximadamente 0,025, 0,05, 0,1, 0,2, 0,3, 0,5, 1, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 7,5, 10, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, y 250 mg. En algunas realizaciones, el fármaco puede estar presente en una cantidad de entre aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1000 mg o aproximadamente 0,05 a aproximadamente 500 mg. En algunas realizaciones, una forma farmacéutica contiene una cantidad adecuada de fármaco para proporcionar un efecto terapéutico.

Componente soluble en soluciones ácidas

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen uno o más componentes que son solubles en soluciones ácidas. Las soluciones ácidas pueden considerarse aquellas que tienen un pH de aproximadamente 1 a aproximadamente 4. En algunas realizaciones, el componente soluble en ácido es menos soluble en soluciones ligeramente ácidas, neutras, y/o básicas, *es decir,* las que tienen un pH de más de aproximadamente 4.

En algunas realizaciones, se incluye un componente soluble ácido en una composición farmacéutica en la forma de una matriz con un principio activo farmacéutico. El ingrediente soluble en ácido se incluye en la composición farmacéutica en una cantidad suficiente para formar esta matriz. En algunas realizaciones, el principio activo queda secuestrado dentro del componente soluble en ácido. El componente soluble en ácido puede alterar la liberación del principio activo farmacéutico dependiendo del pH del entorno, que se aumenta o mantiene mediante el ingrediente tamponante y/o antiácido en función de la cantidad de la composición farmacéutica ingerida: cuando la composición farmacéutica se ingiere en una cantidad de dosificación adecuada, el ingrediente tamponante del pH no está presente en una cantidad para alterar o aumentar suficientemente el pH gastrointestinal, y el componente soluble en ácido disuelve y libera el principio activo farmacéutico; cuando el componente farmacéutico se ingiere en una cantidad en exceso, el ingrediente tamponante del pH está presente en una cantidad para aumentar el pH gastrointestinal, evitando por tanto que el ingrediente soluble en ácido se disuelva y libere el principio activo farmacéutico.

En algunas realizaciones, se incluye un componente soluble en ácido en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 1 % en peso a aproximadamente 50 % en peso; aproximadamente 1 % en peso a aproximadamente 48 % en peso; aproximadamente 1 % en peso a aproximadamente 46 % en peso; aproximadamente 1 % en peso a aproximadamente 44 % en peso; aproximadamente 1 % en peso a aproximadamente 42 % en peso; aproximadamente 1 % en peso a aproximadamente 40 % en peso; aproximadamente 2 % en peso a aproximadamente 38 % en peso; aproximadamente 4 % en peso a aproximadamente 36 % en peso; aproximadamente 6 % en peso a aproximadamente 34 % en peso; aproximadamente 8 % en peso a aproximadamente 32 % en peso; aproximadamente 10 % en peso a aproximadamente 30 % en peso; aproximadamente 12 % en peso a aproximadamente 28 % en peso; aproximadamente 14 % en peso a aproximadamente 26 % en peso; aproximadamente 16 % en peso a aproximadamente 24 % en peso; aproximadamente 18 % en peso a aproximadamente 22 % en peso; aproximadamente 1 % en peso; aproximadamente 2 % en peso; aproximadamente 4 % en peso; aproximadamente 6 % en peso; aproximadamente 8 % en peso; aproximadamente 10 % en peso; aproximadamente 12 % en peso; aproximadamente 14 % en peso; aproximadamente 16 % en peso; aproximadamente 18 % en peso; aproximadamente 20 % en peso; aproximadamente 22 % en peso; aproximadamente 24 % en peso; aproximadamente 26 % en peso; aproximadamente 28 % en peso; aproximadamente 30 % en peso; aproximadamente 32 % en peso; aproximadamente 34 % en peso; aproximadamente 36 % en peso; aproximadamente 38 % en peso; aproximadamente 40 % en peso; aproximadamente 42 % en peso; aproximadamente 44 % en peso; aproximadamente 46 % en peso; aproximadamente 48 % en peso; o aproximadamente 50 %.

Los ejemplos de componentes solubles en ácido adecuados incluyen carbonato de calcio, quitosano, copolímeros catiónicos de metacrilato de dimetilaminoetilo, metacrilato de butilo, y metacrilato de metilo, tales como, por ejemplo, Eudragit® E PO Eudragit® E100 y Eudragit® E 12.5, fosfato de calcio dibásico y tribásico, e hidróxido de magnesio.

Ingredientes tamponantes y/o antiácidos

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden uno o más ingredientes tamponantes y/o antiácidos. Dicho ingrediente puede dar como resultado una elevación en el pH del estómago si la composición farmacéutica se consume en cantidades adecuadas. En algunas realizaciones, dicho ingrediente puede dar como resultado una elevación rápida y sostenida del pH del estómago a un pH de más de aproximadamente 4 cuando la composición farmacéutica se consume en cantidades adecuadas.

En algunas realizaciones, puede incluirse un ingrediente tamponante y/o antiácido en una cantidad tal que el pH del estómago no se vea alterado cuando la composición farmacéutica se toma en cantidades terapéuticas adecuadas, pero de tal manera que el pH del estómago pueda elevarse cuando la composición farmacéutica se ingiere en cantidades en exceso. se incluye un ingrediente tamponante y/o antiácido en la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 45 % en peso a aproximadamente 95 % en peso; aproximadamente 50 % en peso a aproximadamente 90 % en peso; aproximadamente 55 % en peso a aproximadamente 85 % en peso; aproximadamente 60 % en peso a aproximadamente 80 % en peso; aproximadamente 65 % en peso a aproximadamente 75 % en peso; aproximadamente 45 % en peso; aproximadamente 50 % en peso; aproximadamente 55 % en peso; aproximadamente 60 % en peso; aproximadamente 65 % en peso; aproximadamente 70 % en peso; aproximadamente 75 % en peso; aproximadamente 80 % en peso; aproximadamente 85 % en peso; aproximadamente 90 % en peso; o aproximadamente 95 %.

Los ejemplos de ingredientes tamponantes y/o antiácidos adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa,

hidróxido de aluminio, aluminato de bismuto, carbonato de bismuto, subcarbonato de bismuto, subgalato de bismuto, subnitrato de bismuto, carbonato de calcio, fosfato de calcio, fosfato de calcio dibásico, aminoacetato de dihidroxialuminio, carbonato de dihidroxialuminio sodio, glicina, glicinato de magnesio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio, bicarbonato potásico, bicarbonato de sodio, tartrato de sodio potasio, fosfato de sodio tribásico y fosfato tricálcico.

En algunas realizaciones, un ingrediente puede actuar como un ingrediente soluble en ácido y un ingrediente tamponante y/o antiácido. Los ejemplos de dichos ingredientes adecuados incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico y tribásico, e hidróxido de magnesio.

Ingredientes adicionales

La presente invención puede incluir también opcionalmente otros ingredientes para potenciar la fabricación de la forma farmacéutica a partir de una composición farmacéutica de la presente invención y/o alterar el perfil de liberación de una forma farmacéutica que incluye una composición farmacéutica de la presente invención.

Algunas realizaciones de la presente invención incluyen una o más cargas / diluyentes farmacéuticamente aceptables. En una realización, Avicel PH (Celulosa microcristalina) es una carga utilizada en la formulación. El Avicel PH puede tener un tamaño de partículas promedio que varía de 20 a aproximadamente 200 µm, preferentemente de aproximadamente 100 µm. Los intervalos de densidad de 1,512-1,668 g/ cm^3. El Avicel PH debería tener un peso molecular de aproximadamente 36.000. La eficacia del Avicel PH es óptima cuando este está presente en una cantidad de entre aproximadamente 10 a 65 por ciento, en peso sobre una base sólida, de la formulación. Las cargas típicas pueden estar presentes en cantidades de 10 a 65 por ciento en peso sobre una base en peso seco de la composición total. Otros ingredientes pueden incluir azúcares y/o polioles. Se puede incluir también lactosa que tenga un tamaño de partículas de aproximadamente 20 a aproximadamente 400 micrómetros y una densidad de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 0,9 g/ml.

En algunas realizaciones de la invención, las cargas pueden estar presentes a aproximadamente 10 a 65 por ciento en peso sobre una base en peso seco, también funcionan como aglutinantes en que no solo transmiten propiedades cohesivas al material de la formulación, sino que también pueden aumentar el peso unitario de una formulación compresible directamente (como se describe a continuación para conseguir un peso de la formulación aceptable para la compresión directa. En algunas realizaciones, las cargas adicionales necesarias no proporcionan el mismo nivel de propiedades cohesivas que los aglutinantes seleccionados, pero pueden contribuir a la homogeneidad de la formulación y resistir la segregación de la formulación una vez mezclada. Además, las cargas preferidas no tienen un efecto perjudicial sobre la fluidez de la composición o el perfil de disolución de los comprimidos formados.

En una realización, la presente invención puede incluir uno o más disgregantes farmacéuticamente aceptables. Dichos disgregantes son conocidos por un técnico experto. En la presente invención, los disgregantes pueden incluir, aunque no de forma limitativa, almidón glicolato de sodio (Explotab®) que tiene un tamaño de partículas de aproximadamente 104 micrómetros y una densidad de aproximadamente 0,756 g/ml, almidón (por ejemplo, Starch 21) que tiene un tamaño de partículas de aproximadamente 2 a aproximadamente 32 micrómetros y una densidad de aproximadamente 0,462 g/ml, Crospovidone® que tiene un tamaño de partículas de aproximadamente 400 micrómetros y una densidad de aproximadamente 1,22 g/ml, y croscarmelosa de sodio (Ac-Di-Sol) que tiene un tamaño de partículas de aproximadamente 37 a aproximadamente 73,7 micrómetros y una densidad de aproximadamente 0,529 g/ml. El disgregante seleccionado debe contribuir a la compresibilidad, la fluidez y la homogeneidad de la formulación. Además, el disgregante puede minimizar la segregación y proporcionar un perfil de liberación inmediata a la formulación. En algunas realizaciones, el(los) disgregante(s) están presentes en una cantidad de aproximadamente 2 a aproximadamente 25 por ciento en peso sobre una base sólida de la formulación compresible directamente. Asimismo, los antiácidos añadidos a las formulaciones pueden ayudar en la disgregación del comprimido cuando el comprimido se introduce en un entorno a pH bajo mediante la efervescencia de un ingrediente antiácido, reduciendo potencialmente por tanto los requisitos de disgregantes adicionales.

En una realización, la presente invención puede incluir uno o más agentes deslizantes farmacéuticamente aceptables, incluyendo, aunque no de forma limitativa, dióxido de sílice coloidal. En una realización, el dióxido de sílice coloidal (Cab-O-Sil®) que tiene una densidad de aproximadamente 0,029 a aproximadamente 0,040 g/ml puede utilizarse para mejorar las características de flujo de la formulación. Se pueden proporcionar dichos agentes deslizantes en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 por ciento en peso de la formulación sobre una base sólida. Se entenderá, basándose en la presente invención, sin embargo, que aunque el dióxido de silicio coloidal es un agente deslizante concreto, se podrían utilizar otros agentes deslizantes que tienen propiedades similares que son conocidos o que están en desarrollo que son compatibles con otros excipientes y el principio activo en la formulación y que no alteran significativamente la fluidez, la homogeneidad y la compresibilidad de la formulación.

En una realización, la presente invención puede incluir uno o más lubricantes farmacéuticamente aceptables, incluyendo, aunque no de forma limitativa, estearato de magnesio. En una realización, el estearato de magnesio tiene un tamaño de partículas de aproximadamente 450 a aproximadamente 550 micrómetros y una densidad de

aproximadamente 1,00 a aproximadamente 1,80 g/ml. En una realización, el estearato de magnesio puede contribuir a reducir la fricción entre una pared del molde y una composición farmacéutica de la presente invención durante la compresión y puede facilitar la eyección de los comprimidos, facilitando por tanto el procesamiento. En algunas realizaciones, el lubricante resiste la adhesión a granetes y moldes y/o ayuda en el flujo del polvo en una tolva y/o en un molde. En una realización de la presente invención, se usa estearato de magnesio que tiene un tamaño de partículas de entre aproximadamente 5 a aproximadamente 50 micrómetros y una densidad de entre aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,1 g/ml en una composición farmacéutica. En determinadas realizaciones, un lubricante debe conformarse entre aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2 por ciento en peso de la formulación sobre una base sólida. Los lubricantes adecuados son estables y no polimerizan en la formulación una vez combinados. Otros lubricantes conocidos en la técnica o en desarrollo que presentarán propiedades aceptables o comparables incluyen ácido esteárico, aceites hidrogenados, estearil fumarato de sodio, polietilenglicoles y Lubritab®.

En determinadas realizaciones, los criterios más importantes para la selección de los excipientes son que los excipientes deben alcanzar una buena uniformidad de contenido y liberar el principio activo según se desee. Los excipientes, teniendo excelentes propiedades de unión y homogeneidad, así como una buena compresibilidad, cohesividad y fluidez en forma mezclada, minimizan la segregación de polvos en la tolva durante la compresión.

Formas farmacéuticas de liberación de fármaco controlada

Tal como se describe en el presente documento, las formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse para ralentizar o bloquear la liberación y la posterior absorción de dosis excesivas de un principio activo farmacéutico. En algunas realizaciones, una formulación farmacéutica puede diseñarse con características que modifican el pH y/o una característica de solubilidad dependiente del pH. Una característica modificadora del pH puede alterar la liberación y/o la absorción de un principio activo modificando el pH del entorno gástrico según si la composición farmacéutica se ingiere en una cantidad de dosificación adecuada o en exceso. Se puede proporcionar una característica modificadora del pH mediante la inclusión de uno o más ingredientes tamponantes y/o ingredientes antiácidos en la composición farmacéutica. Una característica de solubilidad dependiente del pH puede alterar la liberación y/o la absorción de un principio activo conteniendo o liberando el principio activo farmacéutico, dependiendo del pH del entorno gastrointestinal. Se puede proporcionar una característica de solubilidad dependiente del pH mediante la inclusión de uno o más ingredientes solubles dependiendo del pH en la composición farmacéutica.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede formularse de tal manera que cuando la composición se toma en cantidades adecuadas, una característica modificadora del pH tiene un impacto mínimo (es decir, el pH del entorno gástrico no está sustancialmente modificado o se mantiene a un nivel deseable) y una característica de solubilidad dependiente del pH tiene un impacto máximo (es decir, el principio activo farmacéutico se libera), permitiendo por tanto la liberación y/o la absorción del principio activo. Sin embargo, cuando la composición farmacéutica se ingiere en exceso, en algunas realizaciones, la composición se formula de tal manera que la característica modificadora del pH tiene un impacto máximo (es decir, el pH del entorno gástrico se aumenta) y la característica de solubilidad dependiente del pH tiene un impacto mínimo (es decir, el ingrediente de solubilidad en ácido no es soluble y por tanto no se disuelve), proporcionando de este modo una liberación impedida y/o una absorción del principio activo.

En alguna realización, se puede preparar una composición farmacéutica mediante una mezcla íntima del principio activo farmacéutico con un(os) ingrediente(s) soluble(s) en ácido mediante cualquier proceso adecuado (es decir, granulación en seco o en húmedo, extrusión en fundido caliente, etc.) de tal manera que se forma una matriz particulada en una forma particulada. La liberación del fármaco a partir de esta matriz puede controlarse a continuación mediante el entorno de pH intermedio que rodea la matriz cuando se ingiere la composición farmacéutica. En un entorno de pH bajo (es decir, pH 1-4) la matriz puede disolverse probablemente y liberar el fármaco rápidamente; sin embargo, en un entorno de pH mayor (es decir, pH > 4) es probable que la matriz sea insoluble y la liberación del fármaco se retardará y estará potencialmente incompleta, disminuyendo por tanto el nivel del fármaco absorbido.

En algunas realizaciones, para una dosis unitaria individual, la cantidad requerida de matriz de fármaco soluble en ácido se mezcla además con un(os) ingrediente(s) tamponante(s) y/o antiácido(s) en una cantidad suficiente de tal manera que cuando se ingiere la dosis unitaria individual, el(los) ingrediente(s) tamponante(s) y/o antiácido(s) neutrarizará(n) el pH del estómago hasta un punto en el que el pH del estómago permanece en un intervalo entre pH 1-4. La mezcla de matriz/antiácido/tampón soluble en ácido puede formarse en una forma farmacéutica sólida tal como un comprimido o cápsula aunque sin limitarse a dichas formas farmacéuticas.

Como resultado, se puede formular una composición farmacéutica con una característica modificadora del y un pH dependiente de la característica de solubilidad de tal manera que, en condiciones de dosificación normales (es decir, uno o dos comprimidos), cuando se ingiere una única dosis, El(los) ingrediente(s) del tampón/antiácido neutralizan una parte del ácido estomacal, sin embargo, el ácido estomacal permanece en un intervalo entre pH 1-4. En estas condiciones, la matriz de fármaco soluble en ácido es soluble en el entorno ácido del estómago y el fármaco puede

liberarse rápidamente en el estómago y absorberse en el torrente sanguíneo.

En condiciones cuando se ingieren dosis en exceso, de forma intencionada como no intencionada, (es decir, tres comprimidos o más), la cantidad de ingrediente(s) de tampones y/o antiácidos procedentes de la ingestión en exceso puede no ser suficiente para producir un aumento rápido y sostenible en el pH del estómago (> pH 4). por tanto, la matriz de fármaco soluble en ácido puede ser menos soluble en el entorno de pH mayor del estómago y puede suprimirse la liberación de fármaco procedente de la matriz. En algunas realizaciones, la supresión del fármaco a partir de la matriz soluble en ácido está ayudada adicionalmente por el tránsito gastrointestinal, que puede transferir las partículas de la matriz soluble en ácido en el intestino y el tracto gastrointestinal inferior que tiene entornos de pH altos biológicamente controlados (es decir, pH 5,5 - 8). La supresión total de la liberación de fármaco de su ingestión en exceso da como resultado un perfil farmacocinético con un aumento en la Tmáx y una disminución en la Cmáx cuando se compara con una dosis oral igual que libera el fármaco en el pH normal del estómago (es decir, pH 1-4).

Las formulaciones y formas farmacéuticas adecuadas de la presente invención incluyen, aunque no de forma limitativa, polvo, pastillas, píldoras, supositorios, geles, cápsulas de gelatina blanda, cápsulas y comprimidos preparados por compresión fabricados a partir de una composición farmacéutica de la presente invención. las formas farmacéuticas pueden ser de cualquier forma, incluyendo una forma regular o irregular dependiendo de las necesidades del técnico experto.

Los comprimidos preparados por compresión que incluyen las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser comprimidos de compresión directa o comprimidos sin compresión directa. En una realización, se puede preparar una forma farmacéutica de la presente invención mediante granulación en húmedo, y granulación en seco (compactación con rodillo o golpeteo). El método de preparación y el tipo de excipientes se seleccionan para dar las características físicas deseadas a la formulación de comprimido que permiten la compresión rápida de los comprimidos. Tras la compresión, los comprimidos deben tener un número de atributos adicionales tales como la apariencia, dureza, capacidad de desintegración, y un perfil de disolución aceptable.

La elección de las cargas y otros excipientes dependen normalmente de las propiedades físicas y químicas del fármaco, el comportamiento de la mezcla durante el procesamiento, y las propiedades de los comprimidos finales. Se entiende que el ajuste de dichos parámetros queda comprendido en la comprensión general de un experto en la materia relevante. Las cargas y excipientes adecuados se han descrito con más detalle anteriormente.

La fabricación de una forma farmacéutica de la presente invención puede implicar la compresión directa y los métodos de granulación en húmedo y seco, incluyendo la compactación con golpeteo y rodillo.

En algunas realizaciones, se pueden secuestrar uno o más componentes, como se describe en la publicación de solicitud de patente de los Estados Unidos n.º 2012/0202839.

La presente invención se puede usar para fabricar formulaciones de liberación inmediata, y liberación de fármacos controlada. Las formulaciones de liberación controlada pueden incluir preparaciones de dosificación oral sólida de liberación retardada, liberación bimodal y trimodal, liberación extendida y continua.

Como se usa en el presente documento, se entiende que el término "aproximadamente" significa ±10 % del valor de referencia. Por ejemplo, se entiende que "aproximadamente 45 % significa literalmente 40,5 % a 49,5 %.

Como se usa en el presente documento, se entiende que el término bioequivalencia significa uno o más de $C_{máx}$, $T_{máx}$, o el área bajo la curva de concentración "ABC" de un fármaco está comprendida de 75 % a 120 % del mismo marcador para un fármaco de referencia.

Determinados aspectos de la presente invención pueden entenderse mejor como se ilustra mediante los siguientes ejemplos, que se entienden a modo de ilustración y no de limitación.

Ejemplo 1 (Ejemplo de referencia)

Se prepararon dos recipientes de disolución: un recipiente que contenía 25 mEq de HCl y un único comprimido antiácido de carbonato de calcio comercialmente disponible (Tums®), y el otro recipiente contenía 25 mEq de HCl y cinco comprimidos antiácidos de carbonato de calcio. Se controló el pH en cada recipiente y los resultados se muestran en la Figura 1. Para el único comprimido, el comprimido se hizo reaccionar completamente en aproximadamente 30 minutos y la disolución del único comprimido no mostró cambios en el pH. Sin embargo, la introducción de cinco comprimidos dio como resultado un aumento relativamente rápido en 10 minutos hasta un pH mayor de 4,5 y después de 90 minutos, se observó una cantidad considerable de sólido no resuelto en el recipiente. Por lo tanto, esto ha mostrado que el carbonato de calcio a un nivel bajo (500 mg) podría disolverse completamente con poco efecto sobre el pH, pero con cantidades en exceso de carbonato de calcio se produce un rápido aumento del pH creando un entorno de pH alto, en el que el carbonato de calcio presenta baja solubilidad. El carbonato de calcio ha mostrado una capacidad como un modificador del pH y una solubilidad dependiente del pH.

Ejemplo 2

Un reto al que se enfrenta el diseño de las formas farmacéuticas de autoregulación es instituir la regulación (es decir, la liberación retardada o incompleta) a pH elevado sin comprometer la tasa de liberación rápida deseada asociada con los comprimidos de liberación inmediata cuando se toma una única dosis. Se evaluó el carbonato de calcio en comprimidos de matriz de mezcla directa y en comprimidos de granulación en seco que contenían alprazolam, donde el carbonato de calcio contenido en el gránulo controla la liberación del fármaco y el carbonato de calcio fuera del gránulo afecta el cambio del pH. Ambas estrategias dieron como resultado una liberación retardada de alprazolam en comprimidos únicos a un pH mayor (aprox. pH 6) en comparación con un pH bajo (pH1), sin embargo, en este caso, la separación debida a la liberación no fue tan alta como se deseaba (Figura 2). Sin embargo, Los resultados demuestran que se puede usar un gránulo para controlar la liberación del fármaco dependiendo del entorno del pH. Los gránulos pueden consistir en el fármaco junto con un componente funcional que inhibe la erosión o desintegración a pH elevado de tal manera que se observa la liberación retardada y/o incompleta del fármaco. La parte extragranular del comprimido puede contener principalmente agentes controladores del pH, que es necesario que se liberen y reacciones rápidamente.

Ejemplo 3

Eudragit® E PO (EPO) es un copolímero catiónico basado en metacrilato de dimetilaminoetilo, metacrilato de butilo, y metacrilato de metilo. La bibliografía técnica indica que este polímero es soluble en ácido, hasta pH 5; por encima de pH 5 se hincha más bien que se disuelve. Se prepararon granulaciones en seco que contenían 5 % de alprazolam en polímero EPO y se recogieron fracciones de un tamaño a malla -16 y malla +20 (16/20) y a malla -20 y malla +30 (20/30). Se llevó a cabo la disolución de las fracciones de tamaño granulación tanto a pH bajo (pH 1,5). donde EPO es soluble como a pH alto (pH 6) donde EPO es menos soluble. En la Figura 3 se muestran los resultados. a pH bajo, sin tener en cuenta el tamaño de partículas, se produce una liberación rápida y completa de alprazolam en 15 minutos. Sin embargo a pH alto, la liberación de alprazolam está significativamente retardada y es incompleta para ambas fracciones de tamaño, pero ligeramente elevada para la fracción más pequeña. Debe señalarse que esta simulación de disolución representa una condición de pH estática a los extremos de pH potenciales si el comprimido se toma como se indica (pH 1) y en exceso (pH 6). El siguiente ejemplo examina un sistema modificador del pH que no altera el pH cuando se toma como se indica pero aumentará rápidamente el pH cuando se ingiere en exceso.

Ejemplo 4

Los ensayos posteriores para usar carbonato de calcio como el agente principal modificador del pH dieron como resultado una liberación relativamente rápida de alprazolam en 15 minutos a partir de gránulos de alprazolam/EPO al *5 %* (60 %). Aunque se observó previamente el cambio de pH a pH 5 para el carbonato de calcio en 10 minutos (Figura 1) puede haber sido percibido rápido, dado que la liberación de alprazolam es también rápida y se completa en 15 minutos, el carbonato de calcio puede no producir un cambio de pH suficientemente rápido para los gránulos de alprazolam/EPO. En una experimentación más inicial, se ha mostrado que el bicarbonato de sodio tiene un efecto sobre el pH más rápido, aumentando el medio ácido desde un pH 1 a un pH 6 en menos de 2 minutos. Por tanto, se añadió bicarbonato de sodio a una formulación prototipo principalmente para controlar la elevación rápida del pH y carbonato de calcio para un control más continuo del pH elevado. En la tabla siguiente se muestra una formulación representativa de la invención:

Componente	% en peso	Peso (mg)
Alprazolam (5 %) en Eudragit E PO (20/30)	3,195	20,00
Bicarbonato sódico	79,87	500,0
Carbonato de calcio DC	15,97	100,0
Estearato de magnesio	0,958	6,0
Total	100	626,0

La formulación prototipo se empastilló y se llevó a cabo un ensayo dinámico don los agentes modificadores del pH se contuvieron en los comprimidos y reaccionaron dinámicamente en medio de HCl 0,55 N (aproximadamente pH 1,6). Se ensayaron y compararon múltiples dosis de comprimidos con autorregulación así como una única dosis con autorregulación. Se vigiló el pH del medio de disolución y la liberación del fármaco. Como se muestra en la Figura 4, se observó un rápido aumento en el pH en los comprimidos múltiples del prototipo con un aumento a pH 6 que se produce en menos de dos minutos. Por tanto, un rápido aumento del pH puede verse alterado por los agentes modificadores del pH contenidos en el comprimido.

Asimismo, tal y como se muestra en la Figura 5, un único comprimido libera alprazolam en 15 minutos mostrando que la característica de liberación inmediata de un único comprimido no se ve afectada por el sistema de autorregulación alojado. Sin embargo, múltiples comprimidos con autorregulación muestran aproximadamente una única dosis liberada en 15 minutos con una liberación retardada del alprazolam en exceso en aproximadamente 2

horas. Por comparación, múltiples comprimidos sin autoregulación muestran que la dosis completa de alprazolam (aproximadamente 9 mg) se libera en aproximadamente 15 minutos, mientras que solo un 20 % de alprazolam se libera en múltiples comprimidos con autoregulación en el mismo punto temporal. De manera clara, los comprimidos prototipo de alprazolam con autorregulación han mostrado una única dosis de alprazolam como se pretende, pero múltiples comprimidos muestran un retardo de la liberación de las dosis en exceso en comparación con las dosis en exceso sin autorregulación.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que impide el abuso de fármacos, que comprende:

a. un principio farmacéuticamente activo;
b. un ingrediente soluble en ácido que comprende un copolímero catiónico a base de metacrilato de dimetilaminoetilo, metacrilato de butilo y metacrilato de metilo; y
c. un ingrediente tamponante que comprende carbonato de calcio, bicarbonato de sodio, óxido de magnesio, fosfato de sodio tribásico o sus combinaciones;

en la que el ingrediente soluble en ácido y el ingrediente tamponante retardan la liberación del principio farmacéuticamente activo cuando la composición se ingiere excediendo una dosificación prevista, en donde el ingrediente tamponante está presente en una cantidad del 45 % en peso al 95 % en peso de la composición farmacéutica, y en donde el principio farmacéuticamente activo está contenido en una matriz del ingrediente soluble en ácido.

2. La composición de la reivindicación 1, en la que el principio farmacéuticamente activo comprende un fármaco susceptible a drogodependencia.

3. La composición de la reivindicación 1, en la que el principio farmacéuticamente activo comprende un fármaco que tiene un índice terapéutico estrecho.

4. La composición de la reivindicación 1, en la que el ingrediente soluble en ácido está presente en una cantidad de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 40 % en peso de la composición farmacéutica.

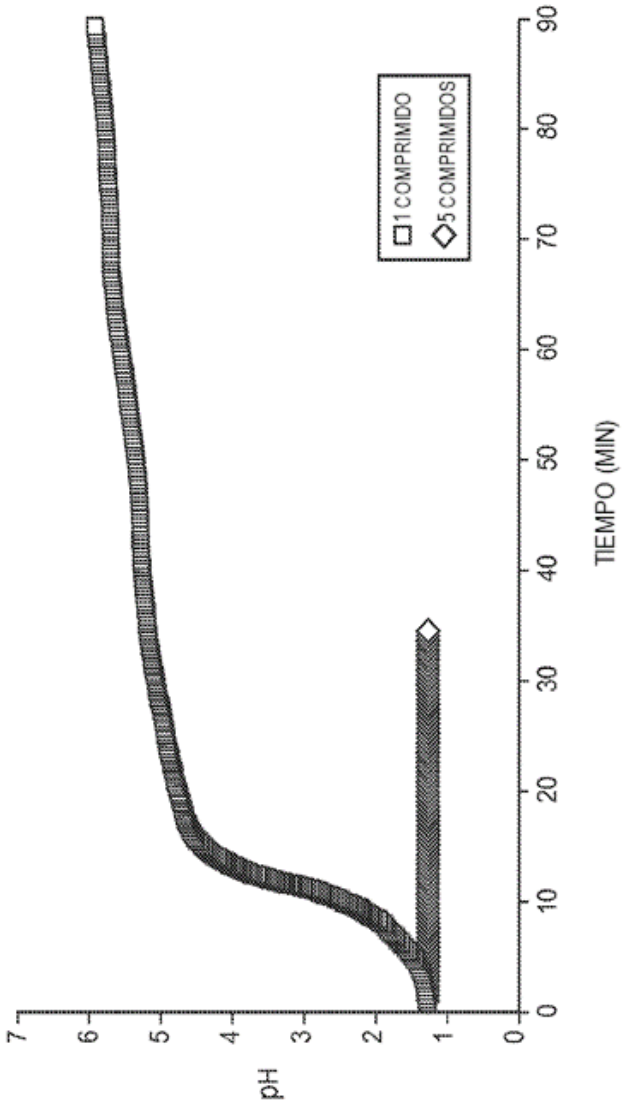
1 COMPRIMIDO
5 COMPRIMIDOS
pH
TIEMPO (MIN)
0
1
2
3
4
5
6
7
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90

FIG. 1

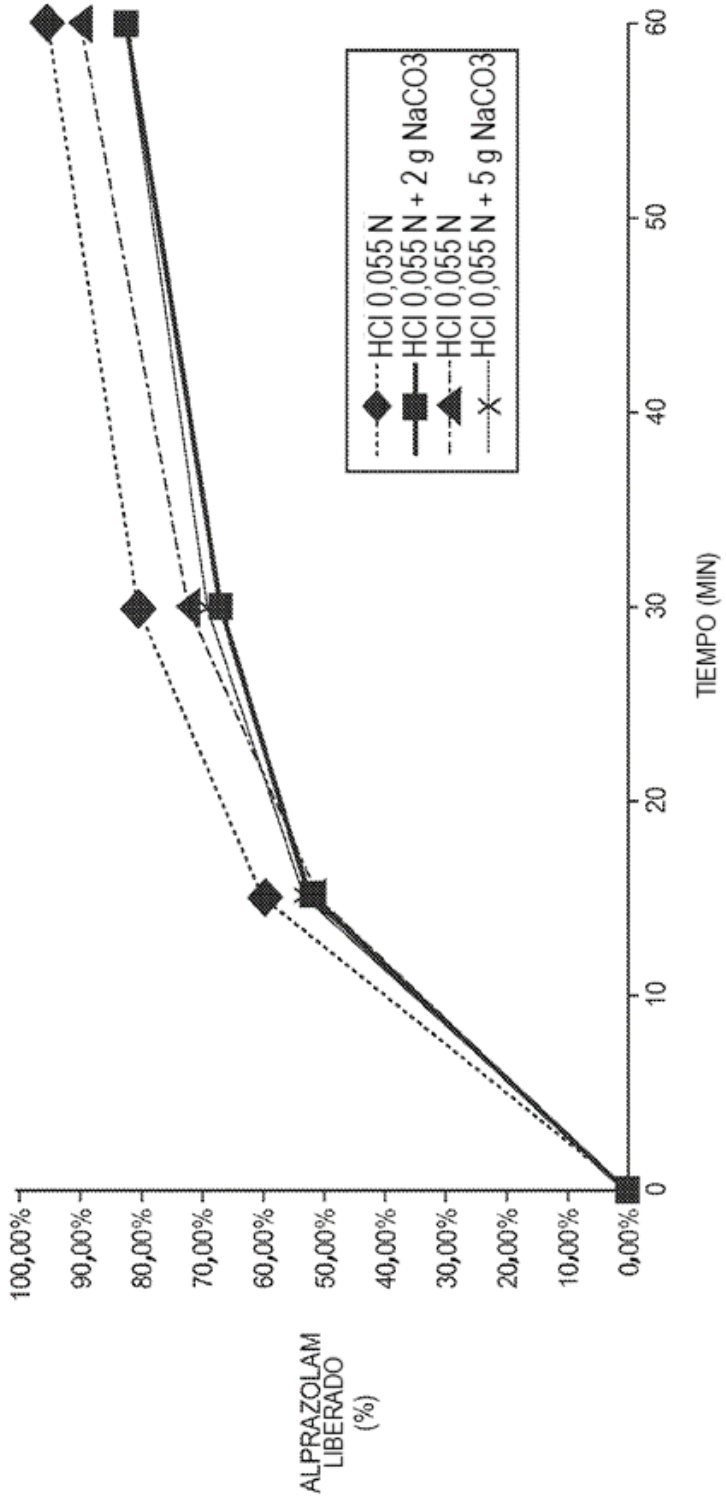
100,00%
90,00%
80,00%
70,00%
60,00%
50,00%
40,00%
30,00%
20,00%
10,00%
0,00%
ALPRAZOLAM LIBERADO (%)
0
10
20
30
40
50
60
TIEMPO (MIN)
HCl 0,055 N
HCl 0,055 N + 2 g NaCO3
HCl 0,055 N
HCl 0,055 N + 5 g NaCO3

FIG. 2

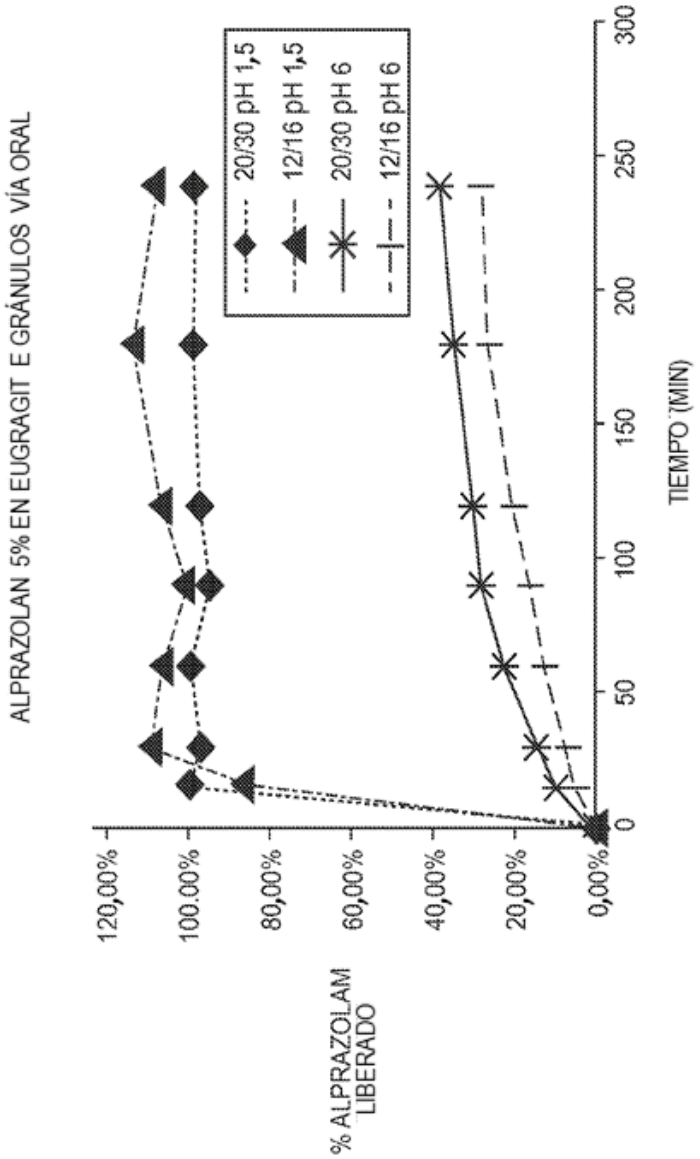
ALPRAZOLAN 5% EN EUGRAGIT E GRÁNULOS VÍA ORAL
20/30 pH 1,5
12/16 pH 1,5
20/30 pH 6
12/16 pH 6
120,00%
100,00%
80,00%
60,00%
40,00%
20,00%
0,00%
% ALPRAZOLAM LIBERADO
0
50
100
150
200
250
300
TIEMPO (MIN)

FIG. 3

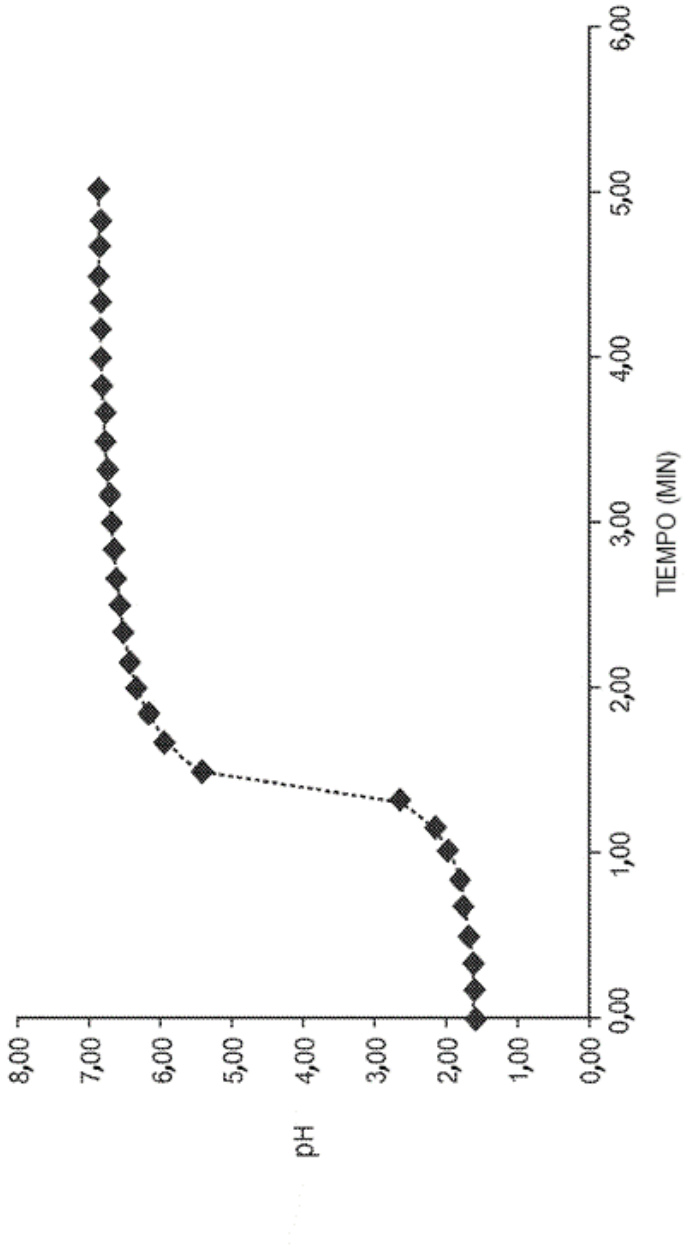
8,00
7,00
6,00
5,00
4,00
3,00
2,00
1,00
0,00
pH
0,00
1,00
2,00
3,00
4,00
5,00
6,00
TIEMPO (MIN)

FIG. 4

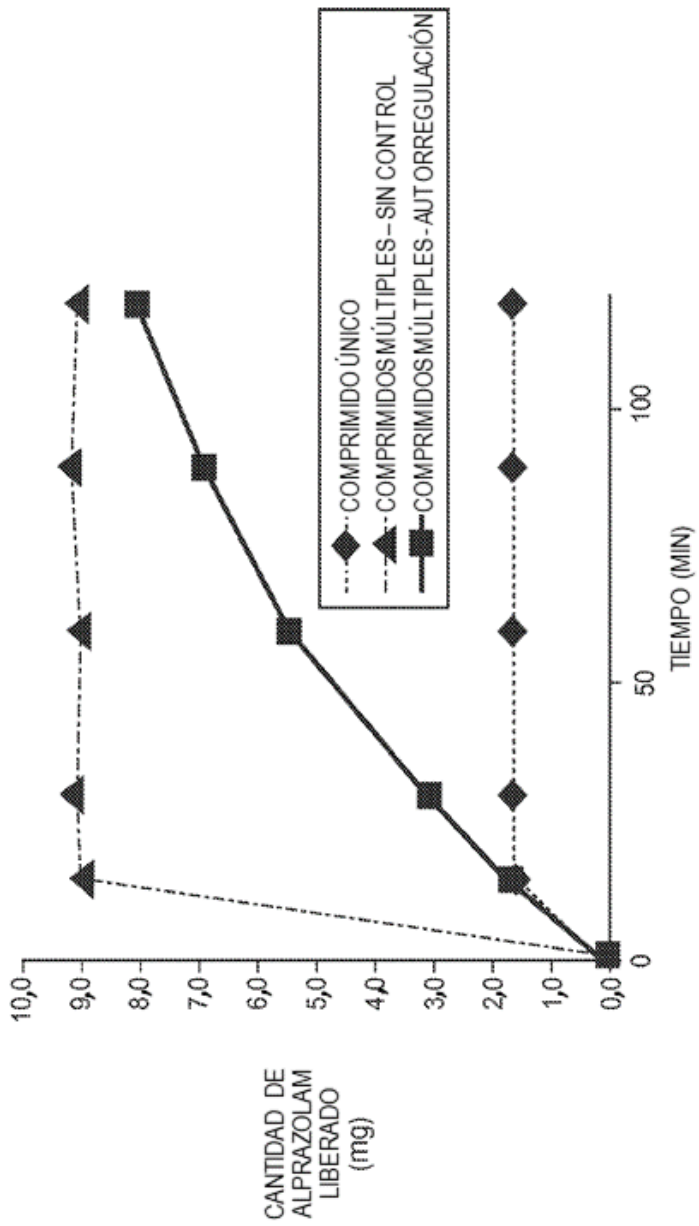
COMPRIMIDO ÚNICO
COMPRIMIDOS MÚLTIPLES – SIN CONTROL
COMPRIMIDOS MÚLTIPLES - AUTORREGULACIÓN
CANTIDAD DE ALPRAZOLAM LIBERADO (mg)
10,0
9,0
8,0
7,0
6,0
5,0
4,0
3,0
2,0
1,0
0,0
0
50
100
TIEMPO (MIN)

FIG. 5