(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 692 437**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/16	(2006.01)
A61K 9/48	(2006.01)
A61K 31/485	(2006.01)
A61K 31/138	(2006.01)
A61K 9/20	(2006.01)
A61K 9/28	(2006.01)
A61K 9/24	(2006.01)
A61K 31/437	(2006.01)
A61K 31/4458	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.08.2008** **PCT/US2008/072914**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **19.02.2009** **WO09023672**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.08.2008** **E 08797716 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.07.2018** **EP 2187873**

(54) Título: **Fármacos resistentes al abuso, método de uso y método de preparación**

(30) Prioridad:

13.08.2007 US 955584 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.12.2018

(73) Titular/es:

ABUSE DETERRENT PHARMACEUTICAL LLC (100.0%)
612 Corporate Way, Suite 10
Valley Cottage, NY 10989 , US

(72) Inventor/es:

SHAH, MANISH S. y
DIFALCO, RAY J.

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 692 437 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

Fármacos resistentes al abuso, método de uso y método de preparación

Antecedentes de la invención

La presente invención está generalmente en el campo de las composiciones farmacéuticas, y se refiere específicamente a composiciones que están diseñadas para reducir el potencial para una administración impropia de medicaciones y su uso de una manera no indicada o no prescrita. La presente invención puede comprender cualquier fármaco, especialmente medicaciones que están sujetas al abuso. Más específicamente, pertenece a medicaciones para el dolor, medicaciones para reducir o eliminar el ataque de ansiedad (fármacos psicoterapéuticos), estimulantes y pastillas para dormir. Con estos fármacos de tipo general hay un potencial de abuso que puede dar como resultado sobredosis de fármaco, adicción, eficacia subóptima y/o muerte.

En particular, la presente invención se refiere a una composición resistente al abuso (para, p.ej., medicación para el dolor, medicación para el ataque de ansiedad, medicación para el sueño o estimulantes), que tiene, pero no se limita a, una capa de difusión y una capa de barrera; uso de tal composición en una forma de dosificación para tratar enfermedades o afecciones; y un método para preparar una composición disuasoria del abuso que tiene una capa de difusión y una capa de barrera. En algunas realizaciones, la composición también comprende una capa de expansión.

Los agonistas opioides son sustancias que actúan uniéndose a proteínas específicas llamadas receptores de opioides, que se encuentran en el cerebro, médula espinal y tracto gastrointestinal. Cuando estos fármacos se unen a ciertos receptores de opioides en el cerebro y la médula espinal, pueden bloquear eficazmente la transmisión de los mensajes de dolor al cerebro. Analgésicos opioides tales como oxicodona, morfina, oximorfona, hidrocodona e hidromorfona son medicaciones para el dolor exitosas y terapéuticamente útiles. Por desgracia, también representan un grave riesgo de un abuso deliberado, debido a su capacidad de alterar el estado de ánimo y/o causar una sensación de euforia (un "subidón”). Las formulaciones de liberación sostenida de tales fármacos disponibles en la actualidad, que contienen una cantidad relativamente grande de sustancia del fármaco destinada a ser liberada de la formulación a lo largo de un periodo de tiempo extenso, son particularmente atractivas para los adictos, dado que la acción de liberación sostenida puede ser destruida machacando o moliendo la formulación. El material resultante (es decir, la formulación machacada) ya no puede controlar la liberación del fármaco. Dependiendo de la sustancia del fármaco, los adictos pueden entonces (1) inhalar el material, (2) ingerir el material, o (3) disolver el material en agua o alcohol e inyectarlo posteriormente por vía intravenosa. La dosis de fármaco contenida en la formulación es absorbida así inmediatamente a través de la mucosa nasal o GI (por inhalación o ingestión, respectivamente) o es administrada en un bolo a la circulación sistémica (por inyección IV).

Estos métodos de abuso dan como resultado la rápida biodisponibilidad de dosis relativamente altas de fármaco contenido en un único comprimido o cápsula, dando al adicto un "subidón". La sensación de euforia, o "subidón", está sumamente correlacionada con el pico de concentración en suero de la sustancia del fármaco (Cmax). Aunque tal concentración en suero alta puede obtenerse de tomar varios comprimidos de liberación inmediata o sostenida de una vez, los adictos están disuadidos de hacer eso porque es más difícil conseguir muchos comprimidos, y, quizá, de manera más importante, la muy alta dosis asociada con tomar varios comprimidos de una vez está asociada con un riesgo de sobredosis gravemente aumentado (típicamente una función de niveles en suero altos de la sustancia del fármaco a lo largo de periodos de tiempo prolongados; dando como resultado una alta área bajo la curva: la integral de la concentración en suero con el tiempo, conocida también por el acrónimo "AUC"). Para reducir el riesgo de sobredosis, el adicto típico preferirá obtener un pico de concentración en suero alto de un único comprimido o cápsula. En la terminología científica de un farmacéutico, el adicto típico parece maximizar la Cmax a la vez que minimiza la AUC, o alternativamente, maximizar la relación Cmax/AUC.

En algunos casos, los adictos consumen alcohol con formulaciones de liberación inmediata y/o extendida para alcanzar un "subidón" más rápidamente. Los adictos ponen a veces la formulación en agua o alcohol, a fin de extraer el fármaco de un modo acelerado. Se sabe que la coadministración de estos líquidos disminuye a veces el tiempo después de la administración del fármaco en el que se alcanza el pico de concentración en plasma y la Cmax. A veces los adictos ponen la formulación en otros disolventes tales como freón, cloruro de metileno, etanol y acetona, a fin de extraer el fármaco, que puede ser inyectado después. Otra técnica usada por los adictos para extraer el fármaco de una forma de dosificación tal como un comprimido es quitar frotando el revestimiento del comprimido, machacar el comprimido hasta un polvo fino, poner el polvo en agua estéril, y después extraer el líquido con una jeringuilla. Además, la forma de dosificación puede ser comprometida físicamente en general por machacamiento, molienda y masticación.

Dado que pueden usarse métodos relativamente sencillos (machacamiento, molienda, masticación y/o disolución en agua o alcohol) para transformar una única formulación de comprimido o cápsula de liberación extendida en una forma susceptible de abuso, estas formas de dosificación convencionales virtualmente no proporcionan disuasión a un adicto potencial.

La FDA reforzó recientemente las secciones de advertencias y precauciones en el etiquetado de OXYCONTIN® (oxicodona HCl de liberación controlada) Comprimidos, un fármaco narcótico aprobado para el tratamiento del dolor moderado a severo, debido a continuos informes de abuso y desviación. OXYCONTIN® contiene oxicodona HCl (disponible en fuerzas de 10, 20, 40, 80 y 160 mg), un agonista opioide con un potencial de adicción similar al de la morfina. OXYCONTIN® se suministra en una forma de dosificación de liberación controlada, y se pretende que proporcione hasta 12 horas de alivio del dolor moderado a severo. La advertencia de la FDA indica específicamente que el comprimido debe tomarse entero, y solo por la boca. Cuando el comprimido se mastica o machaca y su contenido se ingiere, se inhala por los orificios nasales o se disuelve y posteriormente se inyecta por vía intravenosa, el mecanismo de liberación controlada se destruye, y se hace biodisponible una dosis peligrosa de oxicodona, que es potencialmente letal para los usuarios de este producto, en particular los usuarios por primera vez.

En los últimos años, ha habido numerosos informes de desviación y abuso de oxicodona en varios estados. Por ejemplo, la Oficina de Control de la Desviación de la DEA reportó 700 robos de OXYCONTIN® en los EE.UU. entre enero de 2000 y junio de 2001. Algunos de estos casos reportados se han asociado con graves consecuencias, incluyendo la muerte.

La oxicodona es una sustancia controlada en el Programa II del Acta de Sustancias Controladas (CSA), que es administrada por la Administración para el Control de Drogas (DEA). A pesar del hecho de que el Programa II proporciona la cantidad máxima de control posible bajo la CSA para productos de fármacos aprobados, en la práctica es difícil para las agencias de control de la ley controlar la desviación o mal uso de prescripciones legítimas. Aunque el abuso, mal uso y desviación son problemas potenciales para todos los opioides, incluyendo la oxicodona, los opioides son una parte muy importante del arsenal médico para el tratamiento del dolor cuando se usan apropiadamente bajo la supervisión cuidadosa de un médico. Las formulaciones disponibles en la actualidad para tales fármacos están diseñadas para administración oral, pero no incluyen mecanismos para impedir o retardar métodos de administración impropios tales como masticación, inyección e inhalación. Esto representa un problema serio, dado el gran número de prescripciones legítimas escritas en los EE.UU.; por ejemplo, el uso médico de opioides dentro de los EE.UU. aumentó un 400% de 1996 a 2000.

Los problemas con el abuso son significativos y existen desde hace mucho tiempo, y los esfuerzos para diseñar nuevas formulaciones resistentes al abuso o disuasorias del abuso han sido infructuosos en gran medida. La patente de EE.UU. Nº 3.980.766 describe la incorporación de un sólido ingerible que causa un rápido aumento en viscosidad (gelificación) tras la concentración de una disolución acuosa del mismo. La patente de EE.UU. Nº 4.070.494 describe la incorporación de un material gelificable en agua, no tóxico, en una cantidad suficiente para hacer al fármaco resistente a la extracción acuosa, retardando así la liberación de la sustancia del fármaco. La patente de EE.UU. Nº 6.309.668 describe un comprimido para administración oral que contiene dos o más capas que comprenden uno o más fármacos y uno o más agentes de gelificación dentro de capas independientes del comprimido. Todos los ejemplos en esta patente describen formulaciones de liberación inmediata convencionales, y los comprimidos resultantes forman un gel cuando se combinan con el volumen de agua necesario para disolver el fármaco; esta formulación reduce por tanto la capacidad de extracción del fármaco del comprimido. Debe apuntarse que aunque estas composiciones pueden excluir el abuso por inyecciones, esta estrategia fracasaría en impedir el abuso por machacamiento e ingestión o inhalación de la formulación, que son métodos reportados habitualmente de abuso asociados con OXYCONTIN®.

Las patentes de EE.UU. Nos. 6.277.384, 6.375.957 y 6.475.494 describen formas de dosificación oral que incluyen una combinación de un agonista opioide activo por vía oral y un antagonista opioide activo por vía oral en una relación que, cuando se administra por vía oral, es analgésicamente eficaz pero que es aversivo en un sujeto físicamente dependiente. Aunque tal formulación puede ser exitosa en disuadir del abuso, tiene también el potencial de producir efectos adversos en pacientes legítimos.

La publicación de solicitud de patente de EE.UU. Nº 2007/0066537 describe un opioide resistente al abuso en donde el opioide está unido a niacina, biotina o péptido. La solicitud de patente internacional WO 2005/055981 describe formas de dosificación resistentes a la alteración preparadas por co-extrusión.

La publicación de solicitud de patente de EE.UU. Nº 2006/0104909 describe una composición farmacéutica que comprende un opioide y una matriz resistente a la alteración que comprende uno o más polímeros reticulados tenaces que son capaces de unirse con el opioide de tal modo que el opioide es sustancialmente incapaz de tener una liberación inmediata desde el polímero. Un aspecto preferido adicional usa un material de matriz insoluble en agua que comprende un material insensible al pH tal como etilcelulosa, acetato de celulosa, copolímeros de acetato de vinilo/cloruro de vinilo, copolímeros de acrilato/metacrilato, poli(óxido de etileno), hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, triglicéridos, aceites vegetales hidrogenados, polialcoxialquilésteres de triglicéridos, grasas, ceras y proteínas insolubles parcialmente degradadas. El material de revestimiento superficial comprende un polímero hidrófobo tal como un polímero acrílico farmacéuticamente aceptable, tales como copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, 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(anhídrido de ácido metacrílico), metacrilato de metilo, polimetacrilato, poliacrilamida y copolímeros de metacrilato de glicidilo. En ciertas realizaciones preferidas, el polímero acrílico está comprendido de uno o más copolímeros de metacrilato de amonio.

Los copolímeros de metacrilato de amonio son bien conocidos en la técnica, y se describen en NF XVII como copolímeros totalmente polimerizados de ésteres de ácido acrílico y ácido metacrílico con un bajo contenido de grupos amonio cuaternario.

La publicación de solicitud de patente de EE.UU. Nº 2005/0281748 describe un opioide unido a un lípido o ácido graso para producir un fármaco resistente al abuso.

Es un objeto de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica que reduce significativamente el potencial para una administración o uso impropios de fármacos pero que, cuando se administra como se indica, es capaz de entregar una dosis terapéuticamente eficaz. En particular, la presente invención aborda la necesidad de un producto de fármaco que, en comparación con formulaciones convencionales, disminuye la intensidad, calidad, frecuencia y tasa de aparición del efecto de "euforia" que puede aparecer con una administración impropia.

Compendio de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral resistente al abuso según las reivindicaciones, que comprende: una capa de barrera, que comprende un primer polímero; y una capa de difusión, que comprende un segundo polímero, que cubre sustancialmente la capa de barrera, en donde la capa de difusión está unida a la capa de barrera y comprende un fármaco que está distribuido de manera sustancialmente homogénea dentro del segundo polímero y se difunde desde la capa de difusión dentro del tracto gastrointestinal (GI). La composición farmacéutica según las reivindicaciones comprende una capa de expansión que comprende un polímero expandible y en donde la capa de barrera cubre sustancialmente la capa de expansión.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica oral, que comprende un fármaco en una cantidad farmacéuticamente eficaz, en donde la composición farmacéutica está configurada de tal modo que cuando la composición farmacéutica se administra en forma físicamente comprometida a un sujeto, la tasa de fármaco liberado de la composición dentro de un periodo de tiempo seleccionado del grupo que consiste en 2 horas, 4 horas, 8 horas y 16 horas es sustancialmente la misma o menor que la tasa de fármaco liberada cuando la composición farmacéutica se administra en una forma intacta.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica oral, que comprende un fármaco en una cantidad farmacéuticamente eficaz, en donde la composición farmacéutica está configurada de tal modo que cuando la composición farmacéutica se administra en forma físicamente comprometida a un sujeto, la cantidad de fármaco liberada de la composición dentro de un periodo de tiempo seleccionado del grupo que consiste en 2 horas, 4 horas, 8 horas y 16 horas, es sustancialmente la misma o menor, preferiblemente menos que 20%, más preferiblemente menos que 30%, y lo más preferiblemente menos que 40%, que la cantidad de fármaco liberado cuando la composición farmacéutica se administra en una forma intacta. En el contexto de esta solicitud, la frase "sustancialmente la misma" significa dentro de (+/-) 30%, preferiblemente dentro de (+/-) 20%, y más preferiblemente dentro de (+/-) 10%.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica oral, que comprende un fármaco en una cantidad farmacéuticamente eficaz, en donde la composición farmacéutica está configurada de tal modo que cuando la composición farmacéutica es puesta en contacto con un alcohol o es consumida con un alcohol, la tasa de fármaco liberado de la composición dentro de un periodo de tiempo seleccionado del grupo que consiste en 2 horas, 4 horas, 8 horas y 16 horas, es sustancialmente la misma o menor, preferiblemente menos que 40%, más preferiblemente menos que 30%, y lo más preferiblemente menos que 20%, que la tasa de fármaco liberado cuando la composición farmacéutica se administra sin un alcohol.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica oral, que comprende un fármaco en una cantidad farmacéuticamente eficaz, en donde la composición farmacéutica está configurada de tal modo que cuando la composición farmacéutica se administra en una forma intacta al menos 50% de la cantidad de fármaco es liberada después de 8 horas, y cuando la composición farmacéutica se administra en forma físicamente comprometida no más que 40%, preferiblemente no más que 30%, de la cantidad de fármaco es liberada después de 1 hora.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica oral, que comprende un fármaco en una cantidad farmacéuticamente eficaz, en donde la composición farmacéutica está configurada de tal modo que cuando la composición farmacéutica se administra en una forma intacta al menos 90% de la cantidad de fármaco es liberada después de 1 hora, y cuando la composición farmacéutica se administra en forma físicamente comprometida no más que 75% de la cantidad de fármaco es liberada después de 1 hora.

La presente invención también se refiere a un método según las reivindicaciones para preparar una composición farmacéutica oral resistente al abuso, que comprende: formar una capa de barrera, en donde la capa de barrera comprende un primer polímero; y aplicar una capa de difusión sobre la capa de barrera para cubrir sustancialmente la capa de barrera, en donde la capa de difusión comprende un segundo polímero y un fármaco que está distribuido sustancialmente de manera homogénea dentro del segundo polímero; y unir la capa de difusión a la capa de barrera, preferiblemente por unión física.

La presente invención también se refiere a un método para preparar una composición farmacéutica oral resistente al abuso, que comprende: formar una capa de expansión que comprende un polímero expandible; aplicar una capa de barrera sobre la capa de expansión para cubrir sustancialmente la capa de expansión, en donde la capa de barrera comprende un primer polímero; y aplicar una capa de difusión sobre la capa de barrera para cubrir sustancialmente la capa de barrera, en donde la capa de difusión comprende un segundo polímero y un fármaco que está distribuido homogéneamente dentro del segundo polímero; y unir la capa de difusión a la capa de barrera, preferiblemente por unión física. En algunas realizaciones, la capa de barrera puede aplicarse sobre la capa de expansión por pulverización o revestimiento en seco.

La presente invención también se refiere a una composición para uso en un método para tratar una afección, que comprende administrar a un paciente necesitado de ello la composición farmacéutica de la invención.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica oral, que comprende un fármaco en una cantidad farmacéuticamente eficaz, en donde la composición farmacéutica está configurada de tal modo que cuando la composición farmacéutica se administra en forma físicamente comprometida a un sujeto, la intensidad de la euforia es sustancialmente la misma o menor que la intensidad de la euforia alcanzada después de la administración de una composición bioequivalente físicamente comprometida que no comprende medios para disuadir del abuso.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un gráfico de la velocidad de liberación en tanto por ciento frente al tiempo de un comprimido preparado según el Ejemplo 31 cuando se toma apropiadamente (intacto) en comparación con una forma molida de la misma formulación de comprimido.

La Figura 2 es un gráfico de la velocidad de liberación en tanto por ciento frente al tiempo de un comprimido molido de OXYCONTIN® frente a un comprimido molido de la formulación del Ejemplo 31.

La Figura 3 es una simulación in vivo que muestra rasgos de la invención, preparada utilizando el programa informático Microsoft Excel. Los comprimidos de liberación inmediata o extendida comercializados en la actualidad exhibirían Cmax-1, como se muestra después de moler los comprimidos e inhalar posteriormente el polvo molido. Los mismos comprimidos, cuando se ingieren intactos mostrarían Cmax-2, ya que la velocidad de absorción será retardada debido a los factores fisiológicos en el tracto GI. Una formulación de comprimido bioequivalente de la invención mostraría el mismo perfil que la curva Cmax-2. Sin embargo, los comprimidos de la invención actual cuando se muelen e inhalan mostrarían la Cmax-3, más baja.

La Figura 4 es un gráfico de la velocidad de liberación en tanto por ciento frente al tiempo de un comprimido preparado según el Ejemplo 31 cuando se toma apropiadamente (intacto) en comparación con una "forma cortada" de la misma formulación de comprimido.

Descripción de las realizaciones preferidas

El concepto detrás de la presente invención de una composición farmacéutica resistente al abuso es proporcionar la cantidad necesaria de un fármaco al paciente para conseguir el efecto farmacéutico (tal como alivio del dolor), a la vez de disminuir la posibilidad de que un adicto potencial altere la composición para experimentar un "subidón" o de inducir una muerte rápida. Los fármacos de los que se abusa típicamente, y por lo tanto son adecuados para la presente invención, incluyen medicaciones para el dolor, tales como opioides, medicaciones para el ataque de ansiedad, medicación para el sueño y estimulantes, entre otros.

La composición disuasoria del abuso de la invención puede retardar, o al menos no aumentar significativamente, la liberación de la sustancia del fármaco desde una forma de dosificación cuando la integridad física de la forma de dosificación que contiene la composición es comprometida y la formulación resultante es inhalada, inyectada o ingerida posteriormente. La composición es "físicamente comprometida" cuando está en una forma distinta a una forma intacta. Esto puede conseguirse por diversos medios, tales como por masticación, corte, molienda, machacamiento o colocación en disolventes, tales como los que contienen un alcohol (p.ej., alcohol etílico) y/o agua. La composición de la invención proporciona por tanto una disuasión a los métodos habituales de administración impropia, incluyendo inyección intravenosa del fármaco disuelto en disolvente, y administración nasal u oral de la formulación machacada, ya que el fármaco no será liberado inmediatamente y rápidamente de la formulación, y ya que la cantidad real de liberación de fármaco puede disminuir en comparación con una formulación intacta. Cuando se administra como se indica, la sustancia del fármaco es liberada más gradualmente de la composición dentro del tracto gastrointestinal (GI), preferiblemente por mecanismos de disolución y/o difusión.

Según una realización, la composición farmacéutica resistente al abuso de la presente invención comprende: una capa de barrera, que comprende un primer polímero; y una capa de difusión, que comprende un segundo polímero, que cubre sustancialmente la capa de barrera, en donde la capa de difusión está unida a la capa de barrera y comprende un fármaco que está distribuido de manera sustancialmente homogénea dentro del segundo polímero y se difunde desde la capa de difusión dentro del tracto gastrointestinal. La composición farmacéutica comprende una capa de expansión que comprende un polímero expandible, en donde la capa de barrera cubre sustancialmente la capa de expansión.

La composición disuasoria del abuso de la invención puede comprender tanto formulaciones de liberación extendida, con una liberación de fármaco lenta in vivo o in vitro típica a lo largo de un periodo de aproximadamente 6 a aproximadamente 24 horas, preferiblemente al menos 80% del fármaco liberado en aproximadamente 12 a aproximadamente 24 horas, como formulaciones de liberación inmediata, preferiblemente con una liberación de al menos 80%, más preferiblemente al menos 90% y lo más preferiblemente al menos 95%, del fármaco en una hora, diseñada para administración oral.

La composición farmacéutica oral resistente al abuso puede estar en cualquier forma de dosificación farmacéutica, que incluye, pero no se limita a, un comprimido, una cápsula, un microcomprimido, gránulos, pelets, una piruleta, una pastilla para chupar y una cápsula revestida. En realizaciones preferidas, la composición farmacéutica oral resistente al abuso está en una forma de dosificación de comprimido.

En realizaciones donde la composición farmacéutica oral resistente al abuso comprende la capa de expansión, la capa de expansión es la más interior de las tres capas de la composición del fármaco. La capa de expansión es preferiblemente una capa inerte, que no contiene ningún fármaco, y comprende un polímero expandible. La capa de expansión tiene preferiblemente un espesor de aproximadamente 0,5 a 15 mm, más preferiblemente aproximadamente 2 a 12 mm, y lo más preferiblemente aproximadamente 4 a 10 mm. El espesor de la capa de expansión es preferiblemente aproximadamente 5 a 95%, más preferiblemente aproximadamente 40% a 95%, y lo más preferiblemente aproximadamente 50% a 90% del espesor del comprimido.

En algunas realizaciones, cuando el polímero expandible de la capa de expansión es expuesto a líquidos, preferiblemente líquidos que comprenden agua y/o un alcohol tal como alcohol etílico, el polímero expandible absorbe el líquido, y preferiblemente se expande y/o forma un gel. Es preferiblemente un polímero hidrófilo, lo más preferiblemente un polímero hidrófilo que se hincha al contacto con líquidos y/o geles. En una forma preferida, cuando la capa de expansión es expuesta a un líquido después de que la composición disuasoria del abuso es comprometida físicamente y se forman fragmentos de la composición que contienen la capa de expansión, el polímero expandible absorbe al menos una porción del líquido y forma un gel. Preferiblemente el gel retarda adicionalmente la liberación del fármaco de la capa de difusión. Además, la viscosidad aumentada puede hacer difícil para un adicto extraer la formulación con una jeringuilla para inyección. La capa de expansión comprende preferiblemente un polímero presente en el intervalo de 5 a 90% en peso, en base al peso total de la forma de dosificación.

Los agentes típicos empleados en la capa de expansión incluyen, pero no se limitan a, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, metilhidroxietilcelulosa, metilhidroxipropilcelulosa, ácido algínico, poli(ácido acrílico) y goma tragacanto, o una combinación de dos o más de estas sustancias. Los más preferidos son hidroxipropilmetilcelulosa, que se comercializa a veces bajo el nombre comercial METHOCEL®, y poli(ácido acrílico), que se comercializa a veces bajo el nombre comercial CARBOPOL®.

La capa de expansión también puede incluir un disgregante tal como croscarmelosa de sodio o glicolato de almidón sódico, para ayudar a asegurar que la capa de expansión se dispersa rápidamente en un líquido. Ingredientes adicionales que pueden estar presentes en la capa de expansión incluyen, pero no se limitan a, cargas, colorantes, lubricantes o potenciadores de la permeación en agua tales como cloruro de sodio. El uso de polímeros altamente solubles, disgregantes o combinaciones de los mismos es conocido generalmente en la técnica farmacéutica, y como entendería un experto en la técnica, puede usarse cualquier polímero altamente soluble o disgregante o sustancias equivalentes en conjunción con la presente invención y realizaciones de la misma.

La capa de barrera es interior a la capa de difusión. La composición farmacéutica comprende una capa de expansión, la capa de expansión es la más interior de las tres capas y la capa de barrera cubre sustancialmente la capa de expansión. Una cobertura sustancial de la capa de expansión significa que más que 80%, más preferiblemente más que 90%, y lo más preferiblemente más que 95% de la capa de expansión está cubierta por la capa de barrera. 100% de cobertura es lo más adecuado.

La capa de barrera tiene preferiblemente un espesor de aproximadamente 0,1 a 2,5 mm, más preferiblemente aproximadamente 0,2 a 2,0 mm, y lo más preferiblemente aproximadamente 0,5 a 1,5 mm. El espesor de la capa de barrera es preferiblemente aproximadamente 5 a 50%, más preferiblemente aproximadamente 8 a 30%, y lo más preferiblemente aproximadamente 10 a 25% del espesor total de la composición.

La capa de barrera sirve a varias funciones. Por ejemplo, la capa de barrera actúa como barrera entre la capa de difusión y la capa de expansión, disminuyendo la cantidad de líquido que puede entrar en la capa de expansión cuando la forma de dosificación está en una forma intacta. Además, la capa de barrera actúa para mejorar la resistencia mecánica de la composición.

La capa de barrera comprende al menos un primer polímero como se menciona en las reivindicaciones. Los polímeros de la capa de barrera típicos incluyen, pero no se limitan a, poliacrilatos y los copolímeros de los mismos (tales como los comercializados bajo el nombre comercial EUDRAGIT® NE 30 D), EUDRAGIT® FS 30 D, EUDRAGIT® RS 30 D, SURELEASE® de COLORCON®, AQUACOAT® de FMC®, y mezclas de EUDRAGIT® NE 30 D y AQUACOAT®, polietilenglicol, poli(óxidos de etileno), polietilenos, polipropilenos, poli(cloruros de vinilo),

policarbonatos, poliestirenos y similares. Los polímeros de la capa de barrera preferidos son el poliacrilato y en particular, una dispersión de poliacrilato. En realizaciones en donde la composición farmacéutica comprende una capa de expansión, la capa de barrera puede contener también un agente de adhesión para ayudarla a adherirse a la capa de expansión. El uso de polímeros resistentes a la biodegradación, agentes de adhesión o combinaciones de los mismos se conoce generalmente en la técnica farmacéutica, y como entendería un experto en la técnica, puede usarse cualquier polímero biorresistente o agente potenciador de la adhesión adecuado en conjunción con la presente invención y realizaciones de la misma.

Preferiblemente, cuando una forma de dosificación que contiene la composición farmacéutica disuasoria del abuso de la presente invención se administra a un sujeto en la forma intacta, el polímero de la capa de barrera no se disuelve sustancialmente en el tracto GI, las membranas mucosas, los vasos sanguíneos o los pulmones. Por el contrario, el polímero de la capa de barrera pasa a través del cuerpo en una forma sustancialmente no disuelta. "Sustancialmente no disuelta" significa que menos que 30%, más preferiblemente menos que 20% y lo más preferiblemente menos que 10% del polímero está disuelto.

La capa de difusión cubre sustancialmente la capa de barrera. La cobertura sustancial de la capa de barrera significa que más que 80%, más preferiblemente más que 90%, y lo más preferiblemente más que 95% de la capa de expansión está cubierta por la capa de barrera. 100% de cobertura es lo más adecuado.

La capa de difusión comprende un polímero y un fármaco, un fármaco que está distribuido de manera sustancialmente homogénea en el polímero. "Distribuido de manera sustancialmente homogénea" significa que más que 80%, más preferiblemente más que 90%, y lo más preferiblemente más que 95% del fármaco está distribuido homogéneamente. La dispersión del polímero y el fármaco de la capa de difusión se aplica y se une a la capa de barrera.

La capa de difusión es preferiblemente una capa fina con un gran área de superficie en relación al espesor de la capa. La capa de difusión tiene preferiblemente un espesor de aproximadamente 0,1 a 1,0 mm, más preferiblemente aproximadamente 0,15 a 0,7 mm, y lo más preferiblemente aproximadamente 0,2 a 0,4 mm. El espesor de la capa de difusión es preferiblemente aproximadamente 1 a 30 %, más preferiblemente aproximadamente 2 a 20 %, y lo más preferiblemente aproximadamente 3 a 10 % del espesor del comprimido. En las realizaciones preferidas de esta invención, la capa de difusión es relativamente fina en comparación con el área de superficie de la capa de difusión.

En algunas realizaciones preferidas, una o más de las capas pueden contener colorante que, cuando está en contacto con líquido o la saliva de la boca, producirá una mancha o color. Esto podría ayudar a las características resistentes al abuso de los comprimidos de la presente invención. Los ejemplos de colorantes incluyen, pero no se limitan a, FD&C Red # 3, FD&C Red # 28 y FD&C Blue # 1.

El fármaco incorporado en las composiciones farmacéuticas de la invención puede ser cualquier fármaco, o cualesquiera combinaciones de dos o más fármacos. Sin embargo, según las reivindicaciones, el fármaco o fármacos será uno del que se abusa a menudo, seleccionado específicamente de estimulantes y depresores del sistema nervioso central, como se menciona en las reivindicaciones. Los ejemplos de estimulantes del sistema nervioso central incluyen, pero no se limitan a, anfetaminas y agentes tales como cocaína. Los ejemplos de depresores del sistema nervioso central incluyen, pero no se limitan a, opioides, barbituratos, benzodiazepinas y otras medicaciones para la ansiedad y el sueño. Los ejemplos de combinaciones de dos fármacos incluyen oxicodona y morfina.

Los ejemplos de opioides incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: alfentanilo, alilprodina, alfprodina, anileridina, bencilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, dioxafetilo butirato, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopon, morfina, mirofina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, nalbufeno, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papavereto, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, profeptazina, promedol, properidina, propoxifeno, sufentanilo, tilidina y tramadol. Puede usarse cualquier opioide o sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo en la composición disuasoria del abuso. Los opioides preferidos incluyen fentanilo, sufentanilo, carfentanilo, lofentanilo, alfentanilo, hidromorfona, oxicodona, morfina, hidroxicodona, propoxifeno, pentazocina, metadona, tilidina, butorfanol, buprenorfina, levorfanol, codeína, oximorfona, meperidina y dihidrocodeinona. Opioides más preferidos incluyen oxicodona, hidrocodona, codeína, morfina, oximorfona e hidromorfona, y sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los opioides más particularmente preferidos son la oxicodona y la morfina y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

Los ejemplos de barbituratos incluyen, pero no se limitan a, mefobarbital (que se comercializa a veces bajo el nombre comercial MEBARAL®) y pentobarbital de sodio (que se comercializa a veces bajo el nombre comercial NEMBUTAL®). Los barbituratos se prescriben a menudo para tratar la ansiedad, tensión y trastornos del sueño.

Los ejemplos de benzodiazepinas y derivados de benzodiazepina incluyen, pero no se limitan a, diazepam (comercializado a veces bajo el nombre comercial VALIUM®), alprazolam (comercializado a veces bajo el nombre comercial XANAX®), triazolam (HALCION®), y estazolam (PROSOM®). Las benzodiazepinas se prescriben a menudo para tratar la ansiedad, reacciones de estrés agudo y ataques de pánico.

Un ejemplo de otro depresor del SNC es zaleplon, que se comercializa a veces bajo el nombre comercial SONATA®.

Aunque las diversas clases de depresores del SNC funcionan de manera diferente, todos pueden producir un efecto somnoliento o calmante beneficioso en individuos que padecen afecciones tales como trastornos del sueño y ansiedad. Sin embargo, si se usan estos fármacos a lo largo de un periodo de tiempo largo, el cuerpo puede desarrollar tolerancia, y pueden necesitarse dosis mayores para conseguir los efectos iniciales. Además, un uso continuado puede conducir a dependencia física y, cuando el uso se reduce o detiene, síntomas de abstinencia. Tanto los barbituratos como las benzodiazepinas tienen un potencial para el abuso, y deben usarse solo como se prescriba. Como con los opioides, una sobredosis de estos fármacos puede ser fatal.

Los estimulantes aumentan la velocidad del corazón, la presión sanguínea y el metabolismo, proporcionando a veces sensaciones de júbilo y energía y alerta mental aumentada. Las anfetaminas tales como metilfenidato (comercializado a veces bajo el nombre comercial RITALIN®) y dextroanfetamina (comercializada a veces bajo los nombres comerciales ADDERALL® y DEXEDRINE®) se prescriben a menudo para el tratamiento de la narcolepsia, trastorno de déficit de atención/hiperactividad y depresión que no ha respondido a otros tratamientos. También pueden usarse para un tratamiento a corto plazo de la obesidad. Los individuos pueden hacerse adictos a la sensación de bienestar y energía aumentada que pueden generar los estimulantes. Tomar dosis altas de estimulantes repetidamente durante un tiempo corto, sin embargo, puede conducir a sentimientos de hostilidad o paranoia. Adicionalmente, tomar dosis altas de estimulantes puede dar como resultado temperaturas corporales peligrosamente altas y un latido cardiaco irregular.

Las realizaciones preferidas de la invención incluyen un fármaco y cantidades como sigue: oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que está presente en una cantidad de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 400 mg; morfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que está presente en una cantidad de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 800 mg; hidromorfona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que está presente en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 64 mg; hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que está presente en una cantidad de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 400 mg; y oximorfona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que está presente en una cantidad de aproximadamente 4 mg a aproximadamente 80 mg.

Además de uno o más fármacos, la capa de difusión contiene uno o más polímeros, en donde la capa de difusión comprende al menos un polímero según las reivindicaciones, indicado allí como un llamado segundo polímero. Los ejemplos de polímeros que pueden usarse en la capa de difusión incluyen, pero no se limitan a, etilcelulosa, polímeros acrílicos o metacrílicos de un amonio cuaternario, copolímeros de un éster acrílico o metacrílico o una mezcla de los mismos, que pueden usarse también como agentes de liberación sostenida. Los nombres comerciales habituales incluyen diversos grados de EUDRAGIT®s (todos de Röhm), y SURELEASE® (de COLORCON®). Los polímeros de la capa de difusión preferidos son polímeros acrílicos o metacrílicos y particularmente dispersiones de acrilato de etilo o metilacrilato de metilo. El uso de polímeros de difusión, preferiblemente polímeros que se erosionan gradualmente, se conoce generalmente en la técnica farmacéutica, y como entendería un experto en la técnica, puede usarse cualquier polímero o agente que se erosione gradualmente en conjunción con la presente invención y realizaciones de la misma.

Ceras adecuadas pueden reemplazar a una porción o todo el polímero en la capa de difusión. Las ceras adecuadas incluyen ceras tanto sintéticas como naturales, así como sustancias similares a la cera, grasas y sustancias grasas, hidrocarburos como la parafina, cera de abejas, cera carnauba y similares, incluyendo combinaciones de estas sustancias. Estas sustancias se disuelven muy lentamente o nada en absoluto en el tracto GI. El uso de sustancias similares a la cera se conoce generalmente en la técnica farmacéutica, y como entendería un experto en la técnica, puede usarse cualquier sustancia similar a la cera en conjunción con la presente invención y realizaciones de la misma.

La capa de difusión puede contener opcionalmente también un revestimiento de liberación sostenida o extendida y/o entérico. Los ejemplos de tales materiales son acetato-ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo), copolímero de ácido metacrílico:éster acrílico, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, goma laca, acetato-trimelitato de celulosa, y mezclas de los mismos. La capa de difusión puede contener también polímeros solubles en agua tales como polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol que tiene un peso molecular de 1.700 a 20.000 y poli(alcohol vinílico) y monómeros para el mismo y mezclas de los mismos. El uso de materiales de revestimiento sostenido, extendido y entérico se conoce generalmente en la técnica farmacéutica, y como entendería un experto en la técnica, puede usarse cualquier material de revestimiento sostenido, extendido y entérico o agentes similares adecuados en conjunción con la presente invención y realizaciones de la misma.

En las realizaciones preferidas, para la capa de barrera así como la capa de difusión, el revestimiento acrílico es una laca acrílica usada en la forma de una dispersión acuosa que está disponible en el mercado en Röhm Pharma bajo el nombre comercial EUDRAGIT®.

La distribución sustancialmente homogénea del fármaco dentro del polímero de la capa de difusión permite la liberación del fármaco a una velocidad deseada definida dentro del tracto GI, por ejemplo, de tal modo que libera lentamente el fármaco. La capa de difusión puede ser una capa de liberación inmediata o una capa de liberación extendida. La capa de difusión mantiene preferiblemente el mismo perfil de liberación, preferiblemente hasta 24 horas, como las formulaciones intactas convencionales, incluso cuando la capa se rompe en trozos más pequeños. Se piensa que la presencia del fármaco en la capa de difusión contribuye a la formación de poros en los polímeros de la capa de difusión. La presencia de poros permite la erosión gradual de la capa de difusión y la liberación del fármaco. La velocidad de liberación del fármaco puede ajustarse cambiando el tamaño de poro del polímero. Por ejemplo, una reducción en el tamaño de poro del polímero puede reducir la velocidad de liberación del fármaco. Estirar o exponer la capa de difusión a disolventes reducirá también el tamaño de poro del polímero y reducirá la velocidad de liberación del fármaco.

Las capas de difusión y de barrera están unidas la una a la otra. Las capas se unen por pulverización y después curado según las reivindicaciones. En algunas realizaciones, las capas se unen químicamente, o preferiblemente, se unen físicamente. En realizaciones preferidas, se forma una unión física entre las capas por curado por calor. En otra realización preferida, las capas están en forma de polvo y se unen físicamente usando una prensa de comprimidos, en donde la capa de difusión se une a la capa de barrera por pulverización y después curado según las reivindicaciones. En algunas realizaciones, las capas de expansión y de barrera pueden fabricarse como comprimidos en masa y almacenarse durante un periodo de tiempo, preferiblemente hasta siete días, siempre y cuando la capa de barrera no se cure.

Preferiblemente, la composición se configura de tal modo que cuando la composición farmacéutica es comprometida físicamente y se forman partículas de la composición farmacéutica que contienen la capa de difusión y la capa de barrera, la unión entre la capa de difusión y la capa de barrera dentro de las partículas se preserva sustancialmente. En las realizaciones preferidas de esta invención, comprometer el producto de fármaco de esta manera dará como resultado trozos de la capa de difusión y trozos de la capa de barrera unidos fuertemente entre sí dentro de las partículas que resultan de la actividad comprometedora. Por tanto, en las realizaciones preferidas de esta invención, el área de superficie relativa de la capa de difusión aumentará solo marginalmente (p.ej., no más que 50%, preferiblemente no más que 25%, lo más preferiblemente no más que 10%), cuando se produzcan partículas en un intervalo de malla 500 a malla 8. El control del área de superficie de difusión del fármaco en las realizaciones preferidas de esta invención impide una liberación rápida del producto del fármaco de los componentes del producto del fármaco, incluso si son comprometidos.

La formación de una unión entre la capa de difusión y la capa de barrera es importante para conseguir resistencia al abuso, porque cuando las formas de dosificación de la invención son comprometidas físicamente, la capa de barrera protege la cara interior de la capa de difusión, impidiendo un aumento significativo en la liberación del fármaco. Por lo tanto, la sustancia del fármaco mantiene una liberación gradual a sustancialmente su velocidad diseñada desde la cara exterior de la capa de difusión.

El rasgo de diseño de la unión de las capas puede optimizarse aplicando la capa de difusión inmediatamente después de que se aplique la capa de barrera, y después curándolas juntas.

El polímero de la capa de difusión puede mantener al fármaco dentro, e impedir así que se pierda la sustancia del fármaco después de una alteración de la forma de dosificación. La capa de barrera y la capa de expansión potencian el rasgo resistente al abuso de la composición farmacéutica.

Pueden añadirse otros componentes a cualquiera o todas las diversas capas, a condición de que no interfieran con el fármaco y proporcionen un beneficio deseado al producto farmacéutico. Son ilustrativos de tales otros componentes: plastificantes, antiadhesivos, cargas inertes, agentes lipófilos y pigmentos usados de una manera conocida. La pegajosidad de la sustancia formadora de película dispersable en agua puede ser vencida incorporando simplemente un antiadhesivo en el revestimiento. Los ejemplos de antiadhesivo son estearatos metálicos, celulosa microcristalina, fosfato de calcio, AEROSIL® 200 y talco. Los expertos habituales en la técnica entenderían la necesidad y aplicabilidad de tales otros componentes para vencer problemas de fabricación, vida útil o perfiles de liberación.

Los ejemplos de plastificantes para el uso de acuerdo con la presente invención incluyen triacetina, monoglicérido acetilado, aceite de oliva, citrato de acetiltributilo, citrato de acetiltrietilo, glicerina, sorbitol, polietilenglicol y polipropilenglicol.

Pueden incorporarse cargas/diluyentes/aglutinantes tales como sacarosa, sorbitol, manitol, diversos grados de lactosa, diversos grados de celulosa microcristalina, dextrinas, maltodextrinas, almidones o almidones modificados, fosfato de sodio, fosfato de calcio, carbonato de calcio, gelatina, polivinilpirrolidona y carboximetilcelulosa de sodio.

Pueden usarse disgregantes tales como derivados de celulosa, que incluyen celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, croscarmelosa de sodio, ácido algínico, polivinilpirrolidona insoluble y carboximetil-almidón sódico.

Pueden incorporarse deslizantes y lubricantes tales como ácido esteárico, estearatos metálicos, talco, ceras y glicéridos con temperaturas de fusión altas, sílice coloidal, estearilfumarato de sodio, polietilenglicoles y sulfatos de alquilo.

Pueden emplearse tensioactivos tales como no iónicos (diversos grados de polisorbato); aniónicos, tales como docusato de sodio y laurilsulfato de sodio, y catiónicos, tales como cloruro de benzalconio. Un ejemplo de un tensioactivo anfótero es 1,2-diacil-L-fosfatidilcolina. Los tensioactivos preferidos son TWEEN® 80, BRIJ® y Nanoxyl-100.

Otros excipientes apropiados farmacéuticamente aceptables pueden incluir colorantes, agentes aromatizantes, agentes de ajuste del pH, agentes solubilizantes, agentes humectantes, agentes resistentes a disolventes y agentes amortiguadores.

Pueden disponerse una o más capas debajo de la capa de expansión, o por encima o sobre la parte superior de la capa de difusión. En otras realizaciones, la capa de expansión puede cubrir otra capa que está dispuesta debajo de la capa de expansión. En algunas realizaciones, una o más capas de liberación adicionales que comprenden uno o más fármacos adicionales pueden estar sobre la parte superior de la capa de difusión. En algunas realizaciones, la capa de liberación adicional puede ser una capa de liberación extendida o una capa de liberación inmediata. En algunas realizaciones, pueden estar sobre la parte superior de la capa de difusión tanto una capa de liberación extendida como una capa de liberación inmediata. El uno o más fármacos adicionales pueden ser cualquier fármaco, incluyendo fármacos que pueden ser parte de la capa de difusión de la composición, tales como estimulantes y depresores del sistema nervioso central tales como opioides, barbituratos, benzodiazepinas y anfetaminas. Preferiblemente, la capa sobre la parte superior de la capa de difusión es una capa de liberación inmediata, y los fármacos en la capa de liberación inmediata incluyen, pero no se limitan a, acetaminofeno y fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

Debido a los rasgos descritos anteriormente, el potencial de abuso de la composición farmacéutica de la presente invención disminuye. Además, los rasgos pueden, en algunas realizaciones, disuadir a un paciente de cortar una forma de dosificación en trozos más pequeños que contienen una fracción de la dosificación del comprimido intacto. Por ejemplo, un paciente que busca cortar un comprimido de 80 mg en cuatro trozos de comprimido de 20 mg sería incapaz de conseguir el efecto terapéutico necesario con los trozos de comprimido cortados de 20 mg, en comparación con comprimidos de 20 mg no comprometidos. Este es el caso, porque en esta realización de la invención, los trozos de comprimido cortados de 20 mg no liberarían la cantidad completa de fármaco de 20 mg en el trozo de comprimido.

Preferiblemente, cuando se administra apropiadamente en una forma intacta, el fármaco es liberado a una velocidad de liberación deseada desde la capa de difusión, y el resto de la composición farmacéutica pasa a través del cuerpo del paciente de una manera inerte, porque la capa de barrera impide que el resto de la composición se rompa en el tracto GI. La velocidad de liberación deseada puede ser la velocidad de liberación obtenida típicamente del uso pretendido, tal como se describe en la información de prescripción asociada con un producto de fármaco comercial.

En una realización preferida de la invención en donde la composición comprende una capa de expansión, comprometer físicamente el producto de fármaco da como resultado que la capa de expansión se dispersa entre partículas que contienen componentes de la capa de difusión y la capa de barrera, como componente de las partículas que contienen componentes de la capa de difusión y la capa de barrera, o ambos. Por tanto, en realizaciones preferidas de la invención, una vez expuestas a fluidos corporales u otros líquidos, las partículas que contienen los componentes de la capa de difusión y la capa de barrera llegan a incrustarse en la capa de expansión hinchada, de tal modo que la difusión neta de la sustancia del fármaco en tales fluidos corporales u otros líquidos se produce a velocidades sustancialmente más bajas que las observadas de la difusión fuera del producto de fármaco no comprometido.

En realizaciones preferidas de la invención, la composición farmacéutica resultante tendrá tanto un mecanismo para controlar y mantener en gran medida la velocidad de difusión de la sustancia del fármaco desde los compartimentos que contienen sustancia del fármaco de la composición, como un mecanismo para retardar la difusión de la sustancia del fármaco desde los compartimentos que contienen sustancia del fármaco de la composición, y retener una proporción sustancial de la sustancia del fármaco una vez que la composición es comprometida y expuesta, en todo o en parte, a un líquido. Un beneficio de la invención es que será difícil para cualquier persona que pretenda abusar de la sustancia del fármaco extraer rápidamente la sustancia del fármaco del producto de fármaco mediante algún tipo de actividad comprometedora e inhalación, ingestión o inyección. Como resultado, la administración impropia de la presente invención, en comparación con formulaciones convencionales, da como resultado una intensidad y calidad de la euforia disminuidas, así como una disminución en la velocidad a la que se produce la euforia. Por lo tanto, los adictos que esperan alcanzar un "subidón" o experimentar euforia usando inapropiadamente la presente composición pueden ser incapaces de conseguir el "subidón" o euforia deseados. Por el contrario, se

consigue un efecto menos intenso, si alguno, a una velocidad mucho más lenta. A menos que se empleen métodos de extracción sofisticados y que requieren mucho tiempo, aplicando la invención, una parte sustancial de la sustancia del fármaco llegará a quedar atrapada en, y no separable de, el producto de fármaco comprometido resultante, reduciendo así la biodisponibilidad global tras una inhalación, ingestión o inyección.

En realizaciones preferidas, la presente composición, cuando es comprometida, libera sustancialmente el mismo porcentaje de fármaco o menor en comparación con una composición no comprometida, intacta. En realizaciones preferidas, dentro de un periodo de tiempo seleccionado del grupo que consiste en 2 horas, 4 horas, 8 horas y 16 horas, una composición comprometida libera no más que 90%, más preferiblemente no más que 75%, y más preferiblemente no más que 60% del fármaco en comparación con comprimidos no comprometidos, intactos, durante la misma cantidad de tiempo.

Los mecanismos y beneficios descritos anteriormente son medibles por técnicas analíticas farmacéuticas convencionales in vivo e in vitro, tales como medidas de plasma in vivo o disolución del fármaco in vitro. Con estas técnicas, la liberación de la sustancia del fármaco presente en la composición farmacéutica con el tiempo puede ser monitorizada y expresada como un porcentaje liberado de la sustancia del fármaco presente originalmente en tal composición. En realizaciones preferidas de la invención, el porcentaje de la sustancia del fármaco liberada será sustancialmente más bajo cuando una composición farmacéutica que emplea la invención es comprometida físicamente y ensayada después en un ensayo de disolución in vitro.

En la discusión de las características de liberación de los productos de la invención, la forma de dosificación que comprende una cantidad eficaz de un fármaco tiene una velocidad de disolución in vitro que se mide por el Método de Palas USP de la Farmacopea de EE.UU., con el Aparato I USP, a 100 rpm (cesta) en 900 ml de tampón acuoso a pH 1,6 y 7,2 y a 37ºC.

Preferiblemente, la liberación in vitro es aproximadamente 5% a aproximadamente 50% (en peso) de sustancia del fármaco liberada después de 1 hora, de aproximadamente 20% a aproximadamente 65% (en peso) de sustancia del fármaco liberada después de 4 horas, de aproximadamente 35% a aproximadamente 85% (en peso) de sustancia del fármaco liberada después de 8 horas y mayor que 60% (en peso) de sustancia del fármaco liberada después de 16 horas; más preferiblemente aproximadamente 5% a aproximadamente 40% después de 1 hora, aproximadamente 15% a aproximadamente 60% después de 4 horas; aproximadamente 40% a aproximadamente 80% después de 8 horas; y aproximadamente 50% a aproximadamente 90% después de 16 horas; más preferiblemente aproximadamente 10% a aproximadamente 35% después de 1 hora, aproximadamente 15% a aproximadamente 55% después de 4 horas; aproximadamente 35% a aproximadamente 75% después de 8 horas; y aproximadamente 50% a aproximadamente 80% después de 16 horas; lo más preferiblemente aproximadamente 10% a aproximadamente 30% después de 1 hora, aproximadamente 25% a aproximadamente 60% después de 4 horas; aproximadamente 40% a aproximadamente 80% después de 8 horas; y aproximadamente 55% a aproximadamente 75% después de 16 horas. Los mecanismos y beneficios descritos anteriormente son medibles también por técnicas de investigación farmacocinética convencionales empleadas típicamente en la caracterización de la cinética de fármacos en pacientes humanos u otros mamíferos.

Los parámetros farmacocinéticos más relevantes para entender los rasgos y beneficios de la invención son Cmax (concentración en suero sanguíneo máxima de la sustancia del fármaco y/o metabolitos activos) y AUC (área bajo la curva de concentración en suero: la integral de la concentración en suero sanguíneo de la sustancia del fármaco y/o metabolitos activos con el tiempo). En realizaciones preferidas de la invención, cuando la composición farmacéutica se administra en forma físicamente comprometida a un sujeto, la Cmax y/o AUC alcanzada después de un periodo de tiempo seleccionado del grupo que consiste en 2 horas, 4, horas, 8 horas, 12 horas, 24 horas y 48 horas después de la administración es sustancialmente la misma o más baja, preferiblemente aproximadamente 20-75% más baja, que la Cmax y/o AUC alcanzada cuando la composición farmacéutica se administra en una forma intacta.

Una realización de la invención se refiere a una composición farmacéutica configurada de tal modo que cuando la composición farmacéutica se administra en forma físicamente comprometida a un sujeto, la Cmax y/o AUC que resulta del producto de fármaco comprometido alcanzada después de un periodo de tiempo seleccionado del grupo que consiste en 2 horas, 4, horas, 8 horas, 12 horas, 24 horas y 48 horas después de la administración, será más baja, preferiblemente aproximadamente 20-75% más baja, que la Cmax y/o AUC que resulta de una cantidad igual de una composición bioequivalente físicamente comprometida que no emplea medios para disuadir el abuso. Una composición de fármaco "bioequivalente" se refiere a una composición intacta que contiene el mismo fármaco y tiene una AUC y Cmax dentro del intervalo de 80 a 125% de la AUC y Cmax de la composición del fármaco de referencia.

Otra realización de la invención se refiere a una composición farmacéutica configurada de tal modo que cuando la composición farmacéutica se administra en forma físicamente comprometida a un sujeto, la Cmax y/o AUC que resulta del producto de fármaco comprometido alcanzada después de un periodo de tiempo seleccionado del grupo que consiste en 2 horas, 4, horas, 8 horas, 12 horas, 24 horas y 48 horas después de la administración, será más baja, preferiblemente 20-75% más baja, que cuando la relación Cmax/AUC que resulta de un producto de fármaco bioequivalente físicamente comprometida que no comprende medios para disuadir del abuso.

Otra realización preferida de la invención es una composición farmacéutica oral, que comprende un fármaco en una cantidad farmacéuticamente eficaz, en donde la composición farmacéutica está configurada de tal modo que cuando la composición farmacéutica se administra en una forma intacta al menos 50%, preferiblemente al menos 60%, de la cantidad de fármaco es liberada después de 8 horas, y cuando la composición farmacéutica se administra en forma físicamente comprometida no más que 40%, preferiblemente no más que 35%, más preferiblemente no más que 30%, y lo más preferiblemente no más que 25%, de la cantidad de fármaco es liberada después de 1 hora. Preferiblemente, cuando la composición farmacéutica se administra en forma físicamente comprometida, no más que 35%, más preferiblemente no más que 30%, y lo más preferiblemente no más que 25%, de la cantidad de fármaco es liberada en 15 minutos.

Otra realización preferida de la invención es una composición farmacéutica oral, que comprende un fármaco en una cantidad farmacéuticamente eficaz, en donde la composición farmacéutica está configurada de tal modo que cuando la composición farmacéutica se administra en una forma intacta al menos 90% de la cantidad de fármaco es liberada después de 1 hora, y cuando la composición farmacéutica se administra en forma físicamente comprometida no más que 75%, preferiblemente no más que 60%, de la cantidad de fármaco es liberada después de 1 hora.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica oral, que comprende un fármaco en una cantidad farmacéuticamente eficaz, en donde la composición farmacéutica está configurada de tal modo que cuando la composición farmacéutica se administra en forma físicamente comprometida a un sujeto, la intensidad de la euforia es sustancialmente la misma o menor que la intensidad de la euforia alcanzada después de la administración de una composición bioequivalente físicamente comprometida que no comprende medios para disuadir del abuso. La euforia es un subidón o sensación de júbilo extremo, que se experimenta a menudo después de administrar a un adicto una composición farmacéutica que contiene un fármaco para el sistema nervioso central. La cantidad o intensidad de la euforia puede medirse de varias maneras diferentes. Los métodos o técnicas para medir la euforia son similares a veces a métodos o técnicas para medir otras afecciones, tales como el dolor. Por ejemplo, la cantidad o intensidad de la euforia puede medirse en una escala numérica o lineal, y la persona que experimenta la euforia puede cuantificar o calificar la cantidad o intensidad de la euforia. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la cantidad o intensidad de la euforia puede medirse en una escala de 0 a 10, en donde una alta cantidad de euforia se designa por el número 10, y ninguna euforia se designa por el número 0. De manera similar, en algunas realizaciones, la cantidad o intensidad de la euforia puede medirse en una escala lineal, en donde un extremo de la línea representa no euforia, y el extremo opuesto de la línea representa una alta cantidad de euforia. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica está configurada de tal modo que cuando la composición farmacéutica se administra en forma físicamente comprometida a un sujeto, la intensidad de la euforia es sustancialmente la misma o preferiblemente menos que 10%, más preferiblemente menos que 30%, y más preferiblemente menos que 50% que la intensidad de la euforia alcanzada después de la administración de una composición bioequivalente físicamente comprometida que no comprende medios para disuadir del abuso.

La composición de fármaco de la presente invención es preferiblemente independiente del pH en su perfil de liberación. Además, preferiblemente no hay cambio significativo (preferiblemente, menos que 10% de cambio) en la velocidad de liberación de la formulación después de 3 meses de almacenamiento a 40ºC a 75% de humedad relativa, cuando se mide por el método de la cesta USP de la Farmacopea de EE.UU., con el Aparato I USP, a 100 rpm (cesta) en 900 ml de tampón acuoso a pH 1,6 y 7,2 y a 37ºC.

Los siguientes ejemplos se emplean para demostrar e ilustrar la presente invención. Los Ejemplos 1-11 no están en el alcance de las reivindicaciones.

Ejemplos

Ejemplo 1

Manitol - 90 mg
Celulosa microcristalina - 50 mg
CARBOPOL® 71G - 128 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa, tipo 2910 - 128 mg
(METHOCEL™ K4M CR)
Estearato de magnesio - 4 mg

Procedimiento: Se tamizaron manitol, celulosa microcristalina, CARBOPOL® 71 G y METHOCEL™ K4M CR a través de malla # 20 y se mezclaron en un mezclador durante 10 minutos. Se tamizó estearato de magnesio a través de malla #40 y se añadió al mezclador y se mezcló durante 5 minutos para lubricar la mezcla. La mezcla final se comprimió a un peso de comprimido de 400 mg y una dureza entre 8-15 kp.

Ejemplo 2

Manitol - 22,5 mg
Celulosa microcristalina - 12,5 mg
CARBOPOL® 71G - 32 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa, tipo 2910 - 32 mg

(METHOCEL™ K4M CR)
Estearato de magnesio - 1 mg

Procedimiento: Se tamizaron manitol, celulosa microcristalina, CARBOPOL® 71 G y METHOCEL™ K4M CR a través de malla # 20 y se mezclaron en un mezclador durante 10 minutos. Se tamizó estearato de magnesio a través de malla #40 y se añadió al mezclador y se mezcló durante 5 minutos para lubricar la mezcla. La mezcla final se comprimió a un peso de comprimido de 100 mg y una dureza entre 4-9 kp.

Ejemplo 3

Manitol - 135 mg
Celulosa microcristalina - 75 mg
CARBOPOL® 71G - 192 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa, tipo 2910 - 192 mg (METHOCEL™ K4M CR)
Estearato de magnesio - 6 mg

Procedimiento: Se tamizaron manitol, celulosa microcristalina, CARBOPOL® 71 G y METHOCEL™ K4M CR a través de malla # 20 y se mezclaron en un mezclador durante 10 minutos. Se tamizó estearato de magnesio a través de malla #40 y se añadió al mezclador y se mezcló durante 5 minutos para lubricar la mezcla. La mezcla final se comprimió a un peso de comprimido de 600 mg y una dureza entre 8-15 kp.

Ejemplo 4

Manitol - 70 mg
Celulosa microcristalina - 50 mg
CARBOPOL™ 71G - 128 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa, tipo 2910 - 128 mg (METHOCEL™ K4M CR)
Croscarmelosa de sodio - 20 mg (AC-DI-SOL®)
Estearato de magnesio - 4 mg

Procedimiento: Se tamizaron manitol, CARBOPOL® 71 G, celulosa microcristalina, METHOCEL™ K4CR y AC-DI-SOL® a través de malla # 20 y se mezclaron en un mezclador durante 10 minutos. Se tamizó estearato de magnesio a través de malla #40 y se añadió al mezclador y se mezcló durante 5 minutos para lubricar la mezcla. La mezcla final se comprimió a un peso de comprimido de 400 mg y una dureza entre 8-15 kp.

La combinación de CARBOPOL® y METHOCEL™ (Ejemplo 4) es una formulación preferida, ya que proporcionó una capacidad de expansión relativamente rápida. La adición de un superdisgregante como AC-DI-SOL® ayuda a la capacidad de expansión. También, el peso de comprimido diferente de la capa de expansión mostrado en el ejemplo 1 a 3 produjo las mismas características deseadas de la capa de expansión.

Ejemplo 5

Manitol - 45 mg
Celulosa microcristalina - 25 mg
CARBOPOL™ 71G - 64 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa, tipo 2910 - 64 mg (METHOCEL™ K4M CR)
Estearato de magnesio - 2 mg

Procedimiento: Se tamizaron manitol, CARBOPOL® 71 G, celulosa microcristalina y METHOCEL™ K4CR a través de malla # 20 y se mezclaron en un mezclador durante 10 minutos. Se tamizó estearato de magnesio a través de malla #40 y se añadió al mezclador y se mezcló durante 5 minutos para lubricar la mezcla. La mezcla final se comprimió a un peso de comprimido de 400 mg y una dureza entre 8-15 kp.

Ejemplo 6

Comprimido con capa de expansión (ejemplo 4) - 370 g
Dispersión de EUDRAGIT ®NE 30D - 300 g
Polvo de estearato de calcio - 15 g
Sólidos de simeticona - 0,15 g
Agua purificada - 85 g

Procedimiento: Comprimidos con capa de expansión que tenían 400 mg de peso por unidad se cargaron en un recipiente de revestimiento convencional y se roció una suspensión de EUDRAGIT® NE30D, emulsión de simeticona al 30%, estearato de calcio y agua purificada sobre los comprimidos con capa de expansión usando técnicas de revestimiento convencionales creando la capa de barrera. La suspensión se preparó añadiendo primero la emulsión de simeticona al agua purificada mientras se mezclaba. Después de aproximadamente 10 minutos de mezcla, se añadió polvo de estearato de calcio mientras se mezclaba. Después de aproximadamente 15 minutos de mezcla, la suspensión de estearato de calcio se homogeneizó durante 10 minutos a una velocidad media usando un

homogeneizador adecuado. En un recipiente independiente, se añadió la cantidad requerida de Eudragit® NE 30 D y, mientras se mezclaba, se añadió la suspensión de estearato de calcio. La suspensión de revestimiento final se mezcló durante aproximadamente 20 minutos antes de rociarla sobre los comprimidos. Los comprimidos con capa de barrera revestida se curaron después a 60 ºC durante 1-3 horas para estabilizar la película. Los comprimidos curados se usaron después para la capa de difusión. En todo el proceso de revestimiento, se mantuvo una temperatura del producto de 30-35ºC. El intervalo de velocidad de rociado estuvo entre 2-10 g/min.

Ejemplo 7

Comprimido con capa de expansión (ejemplo 4) - 370 g
Dispersión de EUDRAGIT® NE 30D - 300 g
Estearato de calcio - 15 g
Emulsión de sólidos de simeticona - 0,15 g
Agua purificada - 85 g

Procedimiento: La preparación de la suspensión de revestimiento y el proceso de revestimiento de la capa de barrera fue la misma que el ejemplo anterior. En este ejemplo la capa de difusión se aplicó inmediatamente después de que la capa de barrera estuvo terminada y después los comprimidos se curaron a 60 ºC durante 1-3 horas. En todo el proceso de revestimiento, se mantuvo una temperatura del producto de 30-35ºC. El intervalo de velocidad de rociado estuvo entre 2-10 g/min.

Ejemplo 8

Comprimido con capa de expansión (ejemplo 5) - 400 g
Dispersión de EUDRAGIT® NE 30D - 150 g
Estearato de calcio - 5 g
Emulsión de sólidos de simeticona - 0,05 g
Agua purificada - 28 g

Procedimiento: Comprimidos con capa de expansión que tenían 200 mg de peso por unidad se cargaron en un recipiente de revestimiento convencional. La suspensión de revestimiento que contenía EUDRAGIT® NE30D, estearato de calcio, suspensión de emulsión de simeticona al 30% y agua purificada se preparó de manera similar al ejemplo 6 y se roció sobre los comprimidos con capa de expansión usando técnicas de revestimiento convencionales, creando la capa de barrera. La aplicación de la capa de barrera, la capa de difusión y el proceso de curado fue similar al Ejemplo 7. En todo el proceso de revestimiento, se mantuvo una temperatura del producto de 30-35ºC. El intervalo de velocidad de rociado estuvo entre 2-10 g/min.

Ejemplo 9

Comprimido con capa de expansión (ejemplo 3) - 600 g
Dispersión de EUDRAGIT® NE 30D - 150 g
Aerosil 200 - 5 g

Procedimiento: Comprimidos con capa de expansión que tenían 600 mg de peso por unidad se cargaron en un recipiente de revestimiento convencional y se roció una suspensión de EUDRAGIT® NE30D, Aerosil 200 y agua purificada sobre los comprimidos con capa de expansión usando técnicas de revestimiento convencionales, creando la capa de barrera. La suspensión de revestimiento se preparó añadiendo Aerosil 200 a la cantidad requerida de Eudragit® NE30D mientras se mezclaba. La suspensión de revestimiento final se mezcló durante aproximadamente 20 minutos antes de rociarla sobre los comprimidos. La aplicación de la capa de barrera, la capa de difusión y el proceso de curado fue similar al Ejemplo 7 y 8. En todo el proceso de revestimiento, se mantuvo una temperatura del producto de 30-35ºC. El intervalo de velocidad de rociado estuvo entre 2-10 g/min.

Ejemplo 10

Comprimido con capa de expansión (ejemplo 2) - 400 g
Dispersión de EUDRAGIT® NE 30D - 150 g
Talco - 15 g
Agua purificada - 50 g

Procedimiento: Comprimidos con capa de expansión que tenían 100 mg de peso por unidad se cargaron en un recipiente de revestimiento convencional y se roció una suspensión de EUDRAGIT® NE30D, talco y agua purificada sobre los comprimidos con capa de expansión usando técnicas de revestimiento convencionales, creando la capa de barrera. La suspensión de revestimiento de la capa de barrera se preparó mezclando talco con la cantidad requerida del agua purificada mientras se mezclaba. Después de aproximadamente 15 minutos de mezcla, la suspensión se homogeneizó durante 10 minutos a una velocidad media. En un recipiente independiente, se añadió Eudragit NE30D. Mientras se mezclaba, se añadió la suspensión de talco y la suspensión de revestimiento resultante se mezcló durante aproximadamente 20 minutos para rociarla sobre los comprimidos. La aplicación de la capa de barrera, la capa de difusión y el proceso de curado fue similar al Ejemplo 7, 8 y 9. La capa de barrera separa la capa

de difusión y la capa de expansión y también hace al comprimido resistente al machacamiento, trituración y otros medios físicos para aplicar presión.

Ejemplo 11

Comprimido con capa de expansión (ejemplo 4) - 370 g
Dispersión de EUDRAGIT® NE 30D - 200 g
Dispersión de EUDRAGIT® RS 30D - 100 g
Talco - 25 g
Agua purificada - 142 g

Procedimiento: Comprimidos con capa de expansión que tenían un peso de 400 mg por unidad se cargaron en un recipiente de revestimiento convencional y se roció una suspensión de EUDRAGIT® NE30D, EUDRAGIT® RS30D, talco y agua purificada sobre los comprimidos con capa de expansión usando técnicas de revestimiento convencionales, creando la capa de barrera. La preparación de la suspensión de revestimiento fue muy similar al ejemplo anterior. Es posible potenciar las características impermeables al agua del polímero EUDRAGIT® NE30D incorporando el polímero EUDRAGIT® RS30D en el revestimiento de la capa de barrera.

La resistencia y característica de impermeabilidad al agua de los comprimidos revestidos con barrera fue independiente de agentes antipegajosidad tales como talco, Aerosil 200, estearato de calcio, estearato de magnesio y monoestearato de glicerilo. La capa de barrera de 5 - 95% en peso de materia seca calculado en base al peso de partida del comprimido con capa de expansión proporcionó un comprimido relativamente resistente al machacamiento e impermeable al agua. El intervalo preferido para la capa de barrera estuvo entre 10 - 60% en peso. La capa de barrera y capa de difusión de polímero posterior fueron inseparables tras una trituración, molienda o machacamiento si la capa de difusión se aplicó inmediatamente después de la capa de barrera y se curaron después juntas.

Ejemplo 12

Comprimidos revestidos con barrera (ejemplo 7) - 475 g
Hidrocloruro de oxicodona - 37 g
Dispersión de EUDRAGIT®NE 30D - 175 g
Tween® 80 - 1,5 g
Aerosil® 200 - 2,0 g
Agua purificada - 100 g

Procedimiento: Después de completarse el revestimiento de barrera, la capa de difusión se aplicó inmediatamente en un recipiente de revestimiento convencional. La capa de fármaco-polímero que consistía en Hidrocloruro de oxicodona, Tween® 80, Aerosil ® 200 y suspensión de EUDRAGIT® NE30D se roció sobre el comprimido revestido con barrera. La suspensión se preparó añadiendo primero Tween ® 80 en la cantidad requerida del agua purificada mientras se mezclaba. La mezcla se continuó durante aproximadamente 10 minutos más. Mientras se mezclaba, se añadió polvo de Aerosil ® 200 a la suspensión de la etapa anterior y se mezcló durante aproximadamente 10 minutos. En un recipiente independiente, se añadió la cantidad requerida de Eudragit NE 30 D y mientras se mezclaba, se añadió polvo de hidrocloruro de oxicodona y la mezcla se continuó durante aproximadamente 15 minutos más para conseguir una suspensión homogénea. Mientras se mezclaba, se añadió la suspensión que contenía Tween-Aerosil y la suspensión final se mezcló durante aproximadamente 20 minutos antes de rociarla sobre los comprimidos. Los comprimidos revestidos con capa de difusión se curaron después a 60 ºC durante 1-3 horas para estabilizar la película. En todo el proceso de revestimiento, se mantuvo una temperatura del producto de 30-35ºC. El intervalo de velocidad de rociado estuvo entre 5-15 g/min.

Ejemplo 13

Comprimidos revestidos con barrera (ejemplo 7) - 475 g
Hidrocloruro de oxicodona - 37 g
Dispersión de EUDRAGIT® NE 30D - 275 g
Estearato de calcio - 6 g
Emulsión de sólidos de simeticona - 0,06 g
Agua purificada - 34,4 g

Procedimiento: Después de completarse el revestimiento de barrera, la capa de difusión se aplicó inmediatamente en un recipiente de revestimiento convencional. La suspensión se preparó añadiendo primero la emulsión de simeticona al agua purificada mientras se mezclaba. Después de aproximadamente 10 minutos de mezcla, se añadió polvo de estearato de calcio mientras se mezclaba. Después de aproximadamente 15 minutos de mezcla, la suspensión de estearato de calcio se homogeneizó durante 10 minutos a una velocidad media usando un homogeneizador adecuado. En un recipiente independiente, se añadió la cantidad requerida de Eudragit NE 30 D y mientras se agitaba, se añadió polvo de hidrocloruro de oxicodona y se continuó la mezcla durante aproximadamente 15 minutos para conseguir una suspensión homogénea. En esta suspensión homogénea, se añadió estearato de calcio. La suspensión de revestimiento final se mezcló durante aproximadamente 20 minutos

antes de rociarla sobre los comprimidos. Los comprimidos con la capa de difusión se curaron después a 60 ºC durante 1-3 horas para estabilizar la película. En todo el proceso de revestimiento, se mantuvo una temperatura del producto de 30-35ºC. El intervalo de velocidad de rociado estuvo entre 5-15 g/min.

Ejemplo 14

Comprimidos revestidos con barrera (ejemplo 11) - 485 g
Hidrocloruro de oxicodona - 74 g
Dispersión de EUDRAGIT® NE 30D - 350 g
Tween 80 - 2 g
Estearato de calcio - 11 g
Emulsión de sólidos de simeticona - 0,11 g
Agua purificada - 60 g

Procedimiento: Después de completarse el revestimiento de barrera, la capa de difusión se aplicó inmediatamente en un recipiente de revestimiento convencional. La capa de difusión que consistía en una suspensión de hidrocloruro de oxicodona, EUDRAGIT® NE30D, estearato de calcio, dispersión de emulsión de simeticona al 30% y agua purificada se roció sobre el comprimido revestido con barrera. La suspensión se preparó añadiendo primero la emulsión de simeticona al agua purificada mientras se mezclaba. Después de aproximadamente 10 minutos de mezcla, se añadió polvo de estearato de calcio mientras se mezclaba. Después de aproximadamente 15 minutos de mezcla, la suspensión de estearato de calcio se homogeneizó durante 10 minutos a una velocidad media usando un homogeneizador adecuado. En un recipiente independiente, se añadió la cantidad requerida de Eudragit NE 30 D y mientras se mezclaba, se añadió Tween ® 80 y se continuó la mezcla durante aproximadamente 10 minutos. Después de eso, se añadió polvo de hidrocloruro de oxicodona y mientras se mezclaba. Después de aproximadamente 15 minutos de mezcla se añadió la suspensión de estearato de calcio. La suspensión de revestimiento final se mezcló durante aproximadamente 20 minutos antes de rociarla sobre los comprimidos. Los comprimidos con capa de difusión se curaron después a 60 ºC durante 1-3 horas para estabilizar la película. En todo el proceso de revestimiento, se mantuvo una temperatura del producto de 30-35ºC. El intervalo de velocidad de rociado estuvo entre 5-15 g/min.

Ejemplo 15

Comprimidos revestidos con barrera (ejemplo 8) - 450 g
Hidrocloruro de oxicodona - 10 g
Dispersión de EUDRAGIT® NE 30D - 100 g
Aerosil 200 - 2 g
Agua purificada - 100 g

Procedimiento: Después de completarse el revestimiento de barrera, la capa de difusión se aplicó inmediatamente en un recipiente de revestimiento convencional. La capa de difusión que consistía en una dispersión de hidrocloruro de oxicodona, EUDRAGIT® NE30D, Aerosil® 200 y agua purificada se roció sobre el comprimido revestido con barrera y después los comprimidos revestidos con capa de difusión se curaron a 60 ºC durante 1-3 horas para estabilizar la película. Véase el ejemplo 12 para la preparación de la suspensión de revestimiento.

Ejemplo 16

Comprimidos revestidos con barrera (ejemplo 7) - 475 g
Bitartrato de hidrocodona - 9,25 g
Dispersión de EUDRAGIT® NE 30D - 155 g
Polvo de AEROSIL® 200 - 5 g
TWEEN 80® - 1,5 g
Agua purificada - 185 g

Procedimiento: Después de completarse el revestimiento de barrera, la capa de difusión se aplicó inmediatamente en un recipiente de revestimiento convencional. La dispersión de la capa de difusión se preparó añadiendo primero TWEEN® 80 y polvo de AEROSIL® 200 en agua purificada y mezclando la suspensión durante aproximadamente 10 minutos. Después se añadió polvo de bitartrato de hidrocodona a la suspensión. La suspensión se mezcló durante aproximadamente 15 minutos para conseguir la distribución uniforme del fármaco. En un recipiente independiente se añade la cantidad requerida de Eudragit NE 30D. Mientras se mezcla, se añade la suspensión de Tween-Aerosil activa en la dispersión de Eudragit NE30D y se mezcla durante no menos que 20 minutos antes de rociarla sobre el comprimido revestido con barrera. Los comprimidos revestidos con capa de difusión se curaron después a 60 ºC durante 1-3 horas para estabilizar la película. En todo el proceso de revestimiento, se mantuvo una temperatura del producto de 30-35ºC. El intervalo de velocidad de rociado estuvo entre 5-15 g/min.

Ejemplo 17

Comprimidos revestidos con barrera (ejemplo 7) - 475 g
Sulfato de morfina - 55,6 g

Dispersión de EUDRAGIT® NE 30D - 275 g
Aerosil 200 - 5,0 g
Agua purificada - 150 g

Procedimiento: Después de completarse el revestimiento de barrera, la capa de difusión se aplicó inmediatamente en un recipiente de revestimiento convencional. La capa de difusión que consistía en una dispersión de sulfato de morfina, EUDRAGIT® NE30D, Aerosil 200 y agua purificada se roció sobre el comprimido revestido con barrera y después los comprimidos revestidos con capa de difusión se curaron a 60 ºC durante 1-3 horas para estabilizar la película. La dispersión de la capa de difusión se preparó añadiendo primero polvo de AEROSIL® 200 a agua purificada y mezclando la suspensión durante aproximadamente 10 minutos. Después se añadió el polvo de sulfato de morfina a la suspensión. Se mezcló hasta que se consiguió una suspensión uniforme. La suspensión se homogeneizó durante aproximadamente 10 minutos a una velocidad media. En un recipiente independiente se añadió la cantidad requerida de Eudragit NE 30D. Mientras se mezclaba, se añadió la suspensión de fármaco-Aerosil en la dispersión de Eudragit NE30D y se mezcló durante no menos que 20 minutos antes de rociarla sobre el comprimido revestido con barrera.

Ejemplo 18

Comprimidos revestidos con barrera (ejemplo 7) - 475 g
Hidrocloruro de hidromorfona - 14,8 g
Dispersión de EUDRAGIT® NE 30D - 250 g
Aerosil® 200 - 5,0 g
Agua purificada - 100 g

Procedimiento: Después de completarse el revestimiento de barrera, la capa de difusión se aplicó inmediatamente en un recipiente de revestimiento convencional. La capa de difusión, que consistía en una dispersión de hidrocloruro de hidromorfona, EUDRAGIT® NE30D, Aerosil ® 200 y agua purificada se roció sobre el comprimido revestido con barrera y después los comprimidos revestidos con capa de difusión se curaron a 60 ºC durante 1-3 horas para estabilizar la película. En todo el proceso de revestimiento, se mantuvo una temperatura del producto de 30-35ºC. El intervalo de velocidad de rociado estuvo entre 5-15 g/min. Véase el ejemplo anterior para la preparación de la suspensión.

Ejemplo 19

Comprimidos revestidos con barrera (ejemplo 7) - 475 g
Hidrocloruro de oximorfona - 37 g
Dispersión de EUDRAGIT® NE 30D - 220 g
Tween® 80 - 2,5 g
Aerosil ® 200 - 5,0 g
Agua purificada - 100 g

Procedimiento: Después de completarse el revestimiento de barrera, la capa de difusión se aplicó inmediatamente en un recipiente de revestimiento convencional. La capa de difusión, que consistía en una dispersión de hidrocloruro de oximorfona, EUDRAGIT® NE30D, Tween® 80, Aerosil® y agua purificada se roció sobre el comprimido revestido con barrera. La dispersión de la capa de difusión se preparó añadiendo primero TWEEN® 80 y polvo de AEROSIL® 200 a agua purificada y mezclando la suspensión durante aproximadamente 10 minutos. Después se añadió polvo de hidrocloruro de oximorfona a la suspensión. La suspensión se mezcló durante aproximadamente 15 minutos para conseguir la distribución uniforme del fármaco. En un recipiente independiente se añadió la cantidad requerida de Eudragit NE 30D. Mientras se mezclaba, se añadió la suspensión de Tween-Aerosil activa en la dispersión de Eudragit NE30D y se mezcló durante no menos que 20 minutos antes de rociarla sobre el comprimido revestido con barrera. Los comprimidos revestidos con capa de difusión se curaron después a 60 ºC durante 1-3 horas para estabilizar la película. En todo el proceso de revestimiento, se mantuvo una temperatura del producto de 30-35ºC. El intervalo de velocidad de rociado estuvo entre 5-15 g/min.

Ejemplo 20

Comprimidos revestidos con barrera (ejemplo 8) - 475 g
Hidrocloruro de dexmetilfenidato - 10 g
Dispersión de EUDRAGIT® NE 30D - 100 g
Aerosil 200 - 1 g
Agua purificada - 100 g

Procedimiento: Después de completarse el revestimiento de barrera, la capa de difusión se aplicó inmediatamente en un recipiente de revestimiento convencional. La capa de difusión, que consistía en una dispersión de hidrocloruro de dexmetifenidato, EUDRAGIT® NE30D, Aerosil ® 200 y agua purificada, se roció sobre el comprimido revestido con barrera y después los comprimidos revestidos con capa de difusión se curaron a 60 ºC durante 1-3 horas para estabilizar la película. En todo el proceso de revestimiento, se mantuvo una temperatura del producto de 30-35ºC. El intervalo de velocidad de rociado estuvo entre 5-15 g/min.

Ejemplo 21

Comprimidos revestidos con barrera (ejemplo 10) - 450 g
Zaleplon - 20 g
Dispersión de EUDRAGIT® NE 30D -100 g
Aerosil® 200 - 1 g
Tween® 80 - 5 g
Agua purificada - 100 g

Procedimiento: Después de completarse el revestimiento de barrera, la capa de difusión se aplicó inmediatamente en un recipiente de revestimiento convencional. La capa de difusión, que consistía en una dispersión de Zaleplon, EUDRAGIT® NE30D, Aerosil® 200, Tween ® 80, y agua purificada se roció sobre el comprimido revestido con barrera. La dispersión de la capa de difusión se preparó añadiendo primero TWEEN® 80 y polvo de AEROSIL® 200 a agua purificada y mezclando la suspensión durante aproximadamente 10 minutos. Después se añadió polvo de Zaleplon a la suspensión. La suspensión se mezcló durante aproximadamente 15 minutos y se homogeneizó durante 10 minutos para conseguir la distribución uniforme del fármaco. En un recipiente independiente se añadió la cantidad requerida de Eudragit NE 30D. Mientras se mezclaba, se añadió la suspensión de Tween-Aerosil activa en la dispersión de Eudragit NE30D y se mezcló durante no menos que 20 minutos antes de rociarla sobre el comprimido revestido con barrera. Los comprimidos revestidos con capa de difusión se curaron después a 60 ºC durante 1-3 horas para estabilizar la película. En todo el proceso de revestimiento, se mantuvo una temperatura del producto de 30-35ºC. El intervalo de velocidad de rociado estuvo entre 5-15 g/min.

Ejemplo 22

Comprimidos revestidos con barrera (ejemplo 9) - 695 g
Hidrocloruro de propranolol - 80 g
Dispersión de EUDRAGIT® NE 30D - 150 g
Aerosil® 200 - 5 g
Solución de TWEEN® - 1 g
Agua purificada - 100 g

Procedimiento: Después de completarse el revestimiento de barrera, la capa de difusión se aplicó inmediatamente en un recipiente de revestimiento convencional. La capa de difusión, que consistía en una dispersión de hidrocloruro de propranolol, Aerosil® 200, TWEEN® 80, EUDRAGIT® NE30D, y agua purificada se roció sobre el comprimido revestido con barrera y después los comprimidos revestidos con capa de difusión se curaron a 60 ºC durante 1-3 horas para estabilizar la película. En todo el proceso de revestimiento, se mantuvo una temperatura del producto de 30-35ºC. El intervalo de velocidad de rociado estuvo entre 5-15 g/min.

Ejemplo 23

Comprimidos revestidos con barrera (ejemplo 6) - 475 g
Hidrocloruro de tramadol - 92,6 g
Dispersión de EUDRAGIT® NE 30D - 290 g
Tween® 80 - 0,5 g
AEROSIL® 200 - 5 g
Agua purificada - 250 g

Procedimiento: Después de completarse el revestimiento de barrera, la capa de difusión se aplicó inmediatamente en un recipiente de revestimiento convencional. La capa de difusión, que consistía en una dispersión de hidrocloruro de tramadol, EUDRAGIT® NE30D, Tween® 80, AEROSIL® 200 y agua purificada se roció sobre el comprimido revestido con barrera y después los comprimidos revestidos con capa de difusión se curaron a 60 ºC durante 1-3 horas para estabilizar la película. En todo el proceso de revestimiento, se mantuvo una temperatura del producto de 30-35ºC. El intervalo de velocidad de rociado estuvo entre 5-15 g/min.

Ejemplo 24 (Producto multifármaco, liberación inmediata convencional)

Comprimidos revestidos con barrera (ejemplo 8) - 450 g

Capa de difusión de oxicodona:
Hidrocloruro de oxicodona - 10 g
Dispersión de EUDRAGIT® NE 30D - 100 g
Aerosil® 200 - 1 g
Agua purificada - 100 g
Subcapa, capa de acetaminofenona y capa de sello:
Subcapa de solución de HPMC al 5 % - 100 g
Polvo de acetaminofenona - 2.000 g
Solución de HPMC al 10% - 1.000 g

Agua purificada - 1.000 g
Capa de sello de HMPC al 5% - 100 g

Procedimiento: Después de completarse el revestimiento de barrera, la capa de difusión de hidrocloruro de oxicodona se aplicó inmediatamente en un recipiente de revestimiento convencional. La capa de difusión, que consistía en una suspensión de hidrocloruro de oxicodona, EUDRAGIT® NE30D, Aerosil® 200 y agua purificada se roció sobre el comprimido revestido con barrera. Los comprimidos revestidos con capa de difusión se curaron después a 60 ºC durante 1-3 horas para estabilizar la película. Una vez que se completó el proceso de curado, se aplicó una subcapa de HPMC al 5%, seguido de una capa de acetaminofenona. La suspensión de acetaminofenona-HPMC estuvo sobre los comprimidos a 5-25 g/min. La suspensión de acetaminofenona se preparó mezclando primero una solución de Methocel al 10% con la cantidad requerida del agua purificada y suspendiendo después el fármaco activo mientras se agitaba. La suspensión se mezcló durante aproximadamente 15 minutos y después se homogeneizó durante 10 minutos antes de rociarla sobre los comprimidos. Alternativamente, el polvo de fármaco activo puede ser espolvoreado en el recipiente de revestimiento requiriendo un alimentador de polvos, y pueden rociarse una solución de HPMC al 10% usando una boquilla de pulverización. La temperatura del producto fue mantenida alrededor de 30-35ºC. Una vez que se aplicó toda la suspensión, se aplicó la capa de sello de HPMC. Los comprimidos se secaron durante 5 minutos a una temperatura de producto entre 38-40 ºC antes de descargarlos del recipiente de revestimiento.

Ejemplo 25

Comprimidos revestidos con barrera - 475 g
Revestimiento de la capa de difusión:
Hidrocloruro de oxicodona - 37 g
Dispersión de EUDRAGIT® NE 30D - 275 g
Tween® 80 - 2,5 g
Estearato de calcio - 6 g
Sólidos de simeticona - 0,06 g
Agua purificada - 34,4 g
Capa de revestimiento de liberación sostenida:
Dispersión de EUDRAGIT® NE 30D - 30 g
Solución de HPMC al 10% - 30 g
Aerosil® 200 - 2,5 g
Agua purificada - 66 g

Después de completarse el revestimiento de barrera, la capa de difusión se aplicó inmediatamente en un recipiente de revestimiento convencional. La capa de difusión, que consistía en una suspensión de hidrocloruro de oxicodona, EUDRAGIT® NE30D, Tween® 80, estearato de calcio, dispersión de emulsión de simeticona al 30% y agua purificada se roció sobre el comprimido revestido de barrera seguido de la suspensión de revestimiento de liberación sostenida. La suspensión de revestimiento de liberación sostenida se preparó mezclando (aproximadamente 15 minutos) Eudragit® NE 30D, solución de HPMC al 10%, Aerosil® 200 y agua purificada. Después de completarse el revestimiento, los comprimidos revestidos se curaron después a 60 ºC durante 1-3 horas para estabilizar la película. En todo el proceso de revestimiento, se mantuvo una temperatura del producto de 30-35ºC. El intervalo de velocidad de rociado estuvo entre 5-15 g/min.

Ejemplo 26

Comprimidos con capa de difusión (ejemplo 13) - 600 g
Polvo blanco de Opadry 85F18422 - 50 g
Agua purificada - 250 g

Después de completarse la capa de difusión, se aplica inmediatamente la capa de color en un recipiente de revestimiento convencional. La suspensión de revestimiento de color se prepara suspendiendo polvo Opadry en agua purificada. Se rocían aproximadamente 300 g de suspensión de color sobre los comprimidos revestidos de capa de difusión a una velocidad de rociado de 5-15 g/min. La temperatura del producto de 36-38ºC es mantenida en todo el proceso.

Ejemplo 27

Comprimidos revestidos con barrera (ejemplo 8) - 450 g
Hidrocloruro de oxicodona - 10 g
Sulfato de morfina - 20 g
Dispersión de EUDRAGIT®NE 30D - 125 g
Tween® 80 - 1,0 g
Aerosil® 200 - 2,0 g
Agua purificada - 100 g

Procedimiento: Después de completarse el revestimiento de barrera, la capa de difusión se aplicó inmediatamente en un recipiente de revestimiento convencional. La capa de fármaco-polímero, que consistía en una suspensión de hidrocloruro de oxicodona, sulfato de morfina, Tween® 80, Aerosil® 200 y EUDRAGIT® NE30D se roció sobre el comprimido revestido con barrera. En todo el proceso de revestimiento, se mantuvo una temperatura del producto de 30-35ºC. El intervalo de velocidad de rociado estuvo entre 5-15 g/min.

Ejemplo 28

Comprimidos revestidos con barrera (ejemplo 7) - 475 g
hidrocloruro de oxicodona - 9,3 g
Sulfato de morfina - 18,5 g
Dispersión de EUDRAGIT® NE 30D - 275 g
Tween® 80 - 2,0 g
Aerosil® 200 - 2,5 g
Agua purificada - 100 g

Procedimiento: Después de completarse el revestimiento de barrera, la capa de difusión se aplicó inmediatamente en un recipiente de revestimiento convencional. La capa de fármaco-polímero, que consistía en una suspensión de hidrocloruro de oxicodona, sulfato de morfina, Tween® 80, Aerosil® 200 y EUDRAGIT® NE30D se roció sobre el comprimido revestido con barrera. En todo el proceso de revestimiento, se mantuvo una temperatura del producto de 30-35ºC. El intervalo de velocidad de rociado estuvo entre 5-15 g/min.

Ejemplo 29 - Formulación de cápsula resistente al abuso

Capa de expansión

Manitol -	52,5 mg
Celulosa microcristalina -	37,5 mg
Carbopol 71G -	96 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa, tipo 2910 - (METHOCEL™ K4M CR)	96 mg
Croscarmelosa de sodio - (AC-DI-SOL®)	15 mg
Estearato de magnesio -	3 mg
Cápsulas de HPMC tamaño # 2 -	60 mg

Capa de barrera

Sólidos de EUDRAGIT® NE 30D -	97,3 mg
Estearato de calcio -	16,2 mg
Emulsión de simeticona -	0,2 mg
Agua purificada -	------

Capa de difusión

Hidrocloruro de oxicodona -	40 mg
Sólidos de EUDRAGIT® NE 30D -	63,5 mg
Aerosil® 200 -	2,5 mg
Tween 80® 80 -	1,5 mg

Agua purificada -	-------

Capa de liberación sostenida

Sólidos de EUDRAGIT® NE 30D -	15 mg
Aerosil® 200 -	2.5 mg
Sólidos de HPMC E6 -	5 mg
Agua purificada -	-------

Capa de color

Polvo de Opadry 85F 18422 -	30 mg
Agua purificada -	-------

Procedimiento: Se tamizaron manitol, celulosa microcristalina, CARBOPOL® 71 G y METHOCEL™ K4M CR a través de malla # 20 y se mezclaron en un mezclador durante 10 minutos. Se tamizó estearato de magnesio a través de malla #40 y se añadió al mezclador y se mezcló durante 5 minutos para lubricar la mezcla. La mezcla final se encapsuló en cápsulas de HPMC de tamaño # 2 a 300 mg de peso. Las cápsulas con capa de expansión se cargaron en un recipiente de revestimiento convencional y una suspensión de EUDRAGIT® NE30D, estearato de calcio, emulsión de simeticona y agua purificada se roció sobre las cápsulas creando la capa de barrera. Después de completarse el revestimiento de barrera, se aplicó inmediatamente la capa de difusión seguido del revestimiento de liberación sostenida en un recipiente de revestimiento convencional. Las cápsulas revestidas con liberación sostenida se curaron después a 60 ºC durante 1-3 horas para estabilizar la película. Después del proceso de curado, se aplicó la capa de color. En todo el proceso de revestimiento, se mantuvo una temperatura del producto de 30-35ºC. El intervalo de velocidad de rociado estuvo entre 5-15 g/min.

Ejemplo 30 - Formulación de gránulos resistentes al abuso

Capa de expansión

Manitol -	35 mg
Celulosa microcristalina -	25 mg
Carbopol 71G -	64 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa, tipo 2910 - (METHOCEL™ K4M CR)	64 mg
Croscarmelosa de sodio - (AC-DI-SOL®)	10 mg
Sólidos de Methocel E6 -	20 mg
Agua purificada -	-----

Capa de barrera

Sólidos de EUDRAGIT® NE 30D -	97 mg
Sólidos de EUDRAGIT® RS 30D -	32 mg

Polvo de talco -	50 mg
Agua purificada -	------

Capa de difusión

Hidrocloruro de oxicodona -	40 mg
Sólidos de EUDRAGIT® NE 30D -	89 mg
Aerosil® 200 -	2 mg
Agua purificada -	-------

Fórmula de comprimido

Avicel PH 102 -	100 mg
Avicel PH 200 -	100 mg
Estearato de magnesio -	8 mg

Capa de color

Polvo de Opadry 85F18422 -	30 mg
Agua purificada -	-------

Pueden colocarse uno o más ingredientes activos en uno o más gránulos individuales. En algunas realizaciones, pueden usarse juntos dos o más tipos diferentes de gránulos, en donde cada tipo de gránulo contiene un ingrediente activo diferente.

Procedimiento: Se tamizaron manitol, celulosa microcristalina, CARBOPOL® 71 G y METHOCEL™ K4M CR a través de malla # 20 y se cargaron en un Secador/Revestidor de Lecho Fluido dotado de una boquilla de revestimiento por Pulverización Superior. Se roció una solución de Methocel al 10% como solución aglutinante para granular el polvo. Después de que se consiguió la granulación deseada, los gránulos se secaron hasta un nivel de humedad de aproximadamente 2%. Los gránulos secos se descargan de la máquina de Lecho Fluido y se ajustan a tamaño usando una máquina de molienda adecuada tal como el granulador Oscilante de Stokes. Los gránulos ajustados a tamaño secos se cargaron después en el mismo secador/revestidor de lecho fluido y se roció una dispersión de EUDRAGIT® NE30D, Eudragit® RS 30D, talco y agua purificada sobre los pelets/gránulos, creando la capa de barrera. Después de completarse el revestimiento de barrera, se aplicó inmediatamente la capa de difusión. La capa de difusión, que consistía en una suspensión de hidrocloruro de oxicodona, EUDRAGIT® NE30D, Aerosil® 200 y agua purificada se roció sobre las cápsulas revestidas con barrera y después los gránulos revestidos con capa de difusión se curaron a 60 ºC durante 1-3 horas para estabilizar la película. T En todo el proceso de revestimiento, se mantuvo una temperatura del producto de 30-35ºC. El intervalo de velocidad de rociado estuvo entre 5-15 g/min. Los gránulos curados se mezclaron después con Avicel PH 102 y Avicel PH 200 durante aproximadamente 10 minutos usando un mezclador adecuado. Se añadió el estearato de magnesio al mezclador y se mezcló durante 5 minutos. La mezcla final se comprimió a 766 mg de peso por comprimido y una dureza de 8-16 kp. Los comprimidos sometidos a compresión se cargaron después en el recipiente de revestimiento convencional para el revestimiento con color.

Ejemplo 31

Capa de expansión

Manitol	- 70 mg

Celulosa microcristalina -	50 mg
Carbopol 71G -	128 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa, tipo 2910 - (METHOCEL™ K4M CR)	128 mg
Croscarmelosa de sodio - (AC-DI-SOL®)	20 mg
Estearato de magnesio -	4 mg
Capa de barrera	
Sólidos de EUDRAGIT® NE 30D -	97,3 mg
Estearato de calcio -	16,2 mg
Emulsión de simeticona -	0,2 mg
Agua purificada -	------
Capa de difusión	
Hidrocloruro de oxicodona -	40 mg
Sólidos de EUDRAGIT® NE 30D -	89,2 mg
Aerosil® 200 -	2 mg
Tween® 80 -	2 mg
Agua purificada -	-------
Capa de color	
Polvo de Opadry 85F18422 -	30 mg
Agua purificada -	-------

Esta formulación se ensayó con respecto a oxicodona comparando la velocidad de liberación de un comprimido preparado según el Ejemplo 31 cuando se toma apropiadamente (intacto) en comparación con una forma molida de la misma formulación de comprimido. Los resultados se reportan en la Figura 1, y muestran que la mayor parte de la medicación es liberada al paciente cuando el comprimido se toma apropiadamente.

Se cortaron comprimidos que comprendían la composición farmacéutica del Ejemplo 31 en 2 y 8 trozos usando un dispositivo afilado tal como un cuchillo y tijeras. El polvo de la capa de expansión fue retirado completamente. La Figura 4 muestra la comparación de tal velocidad. Esto demuestra que cuando los comprimidos de la presente invención son comprometidos físicamente, la unión física entre la capa de difusión y la capa de barrera se preserva sustancialmente. El área de superficie relativa de la capa de difusión aumenta solo marginalmente, impidiendo un aumento significativo en la liberación de fármaco. Por lo tanto, en algunas realizaciones, incluso cuando la forma de dosificación que contiene la composición farmacéutica de la invención es comprometida físicamente, la sustancia del fármaco mantiene esencialmente el mismo perfil de liberación, en comparación con una forma de dosificación intacta.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica oral disuasoria del abuso, que comprende: una capa de expansión que comprende un polímero expandible; una capa de barrera que cubre sustancialmente la capa de expansión y que comprende un primer polímero seleccionado del grupo que consiste en: poliacrilatos o copolímeros de los mismos, poli(óxidos de etileno), y polipropilenos, policarbonatos, y una capa de difusión, que comprende un segundo polímero seleccionado del grupo que consiste en: etilcelulosa, polímeros acrílicos o metacrílicos de amonio cuaternario, copolímeros de ésteres acrílicos o metacrílicos, o mezclas de los mismos, y polímeros acrílicos o metacrílicos, que cubre sustancialmente la capa de barrera, en donde la capa de difusión se une a la capa de barrera por pulverización y después curado y comprende un fármaco que está distribuido de manera sustancialmente homogénea dentro del segundo polímero y se difunde desde la capa de difusión dentro del tracto gastrointestinal (GI), en donde el fármaco es un estimulante o depresor del sistema nervioso central seleccionado del grupo que consiste en agonistas opioides, zaleplon, barbituratos, benzodiazepinas y anfetaminas, y en donde la composición está configurada de tal modo que cuando la composición farmacéutica es comprometida físicamente y se forman partículas de la composición farmacéutica que contienen la capa de difusión y la capa de barrera, la unión entre la capa de difusión y la capa de barrera dentro de las partículas se preserva sustancialmente.

2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la capa de expansión comprende un polímero presente en el intervalo de 5 a 90 % en peso en base al peso total de la forma de dosificación.

3. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde el segundo polímero de la capa de difusión proporciona una liberación de fármaco programada en el tiempo a lo largo de un periodo de 6 a 24 horas.

4. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la composición farmacéutica comprende una capa de liberación adicional, en donde la capa de liberación adicional es una capa de liberación inmediata que cubre sustancialmente la capa de difusión, en donde la capa de liberación adicional comprende al menos un fármaco adicional.

5. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la composición farmacéutica está en una forma de dosificación farmacéutica seleccionada del grupo que consiste en un comprimido, una cápsula, un microcomprimido, gránulos, pelets, una pastilla para chupar, una piruleta y una cápsula revestida.

6. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el agonista opioide se selecciona del grupo que consiste en: oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad de 5 mg a 400 mg; morfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad de 15 mg a 800 mg; hidromorfona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una cantidad de 1 mg a 64 mg; hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una cantidad de 5 mg a 400 mg; y oximorfona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que está presente en una cantidad de 4 mg a 80 mg.

7. Un método para preparar una composición farmacéutica oral disuasoria del abuso de la reivindicación 1, que comprende:

formar la capa de expansión;

aplicar la capa de barrera sobre la capa de expansión para cubrir sustancialmente la capa de expansión; aplicar por pulverización la capa de difusión sobre la capa de barrera para cubrir sustancialmente la capa de barrera y después curar.

8. El método de la reivindicación 7, que comprende aplicar la capa de barrera sobre la capa de expansión por pulverización o revestimiento en seco.

9. Composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para uso como medicamento.

FIGURA 1

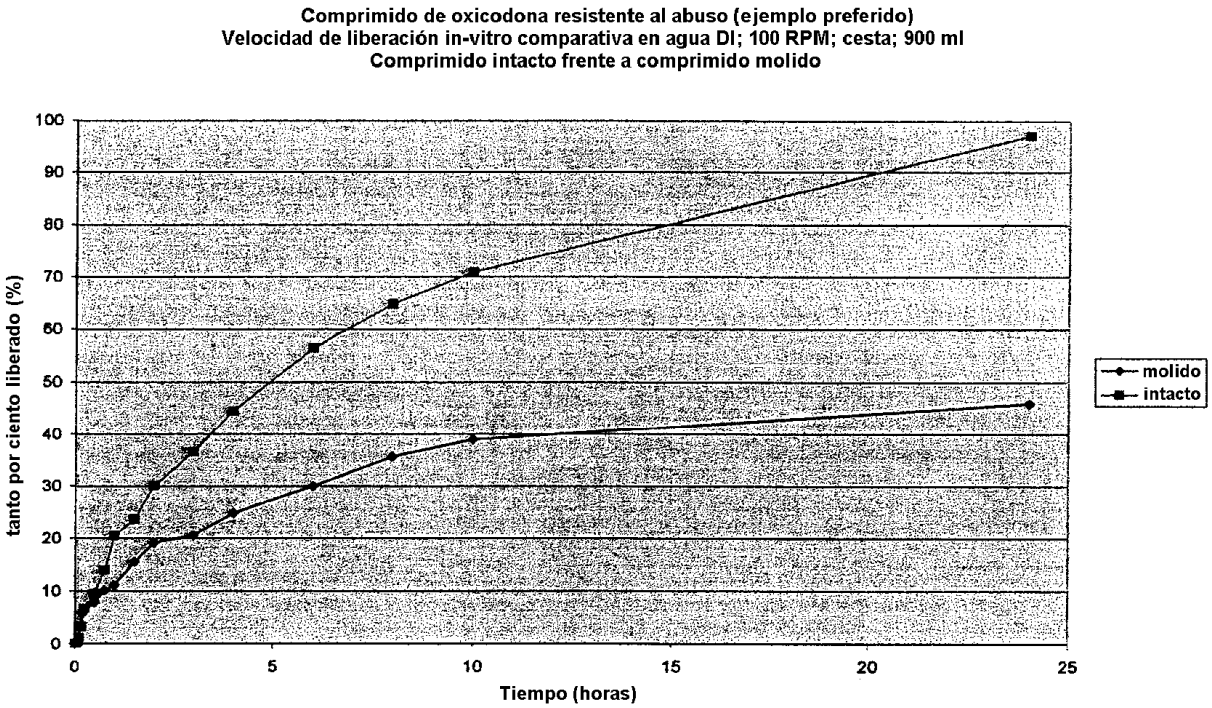

Comprimido de oxicodona resistente al abuso (ejemplo preferido)
Velocidad de liberación in-vitro comparativa en agua DI; 100 RPM; cesta; 900 ml
Comprimido intacto frente a comprimido molido
tanto por ciento liberado (%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
5
10
15
20
25
Tiempo (horas)
molido
intacto

FIGURA 2

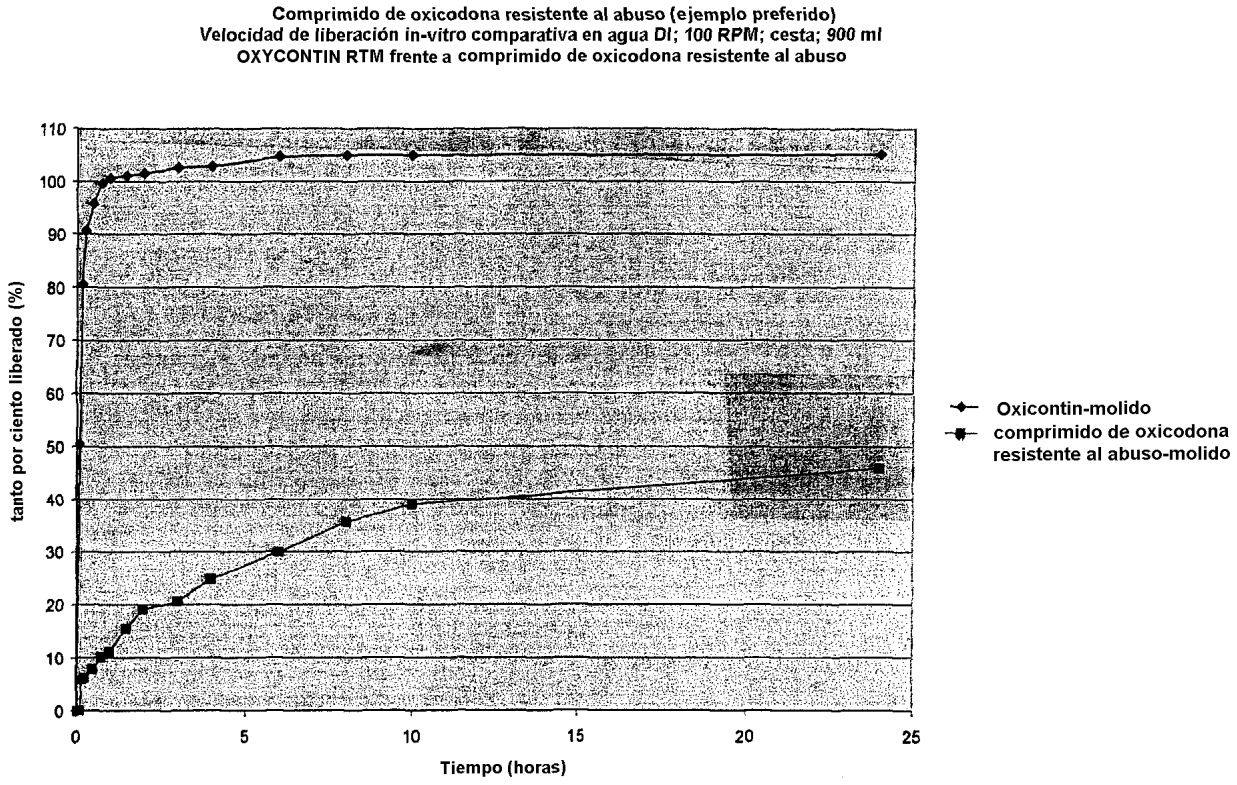

Comprimido de oxicodona resistente al abuso (ejemplo preferido)
Velocidad de liberación in-vitro comparativa en agua DI; 100 RPM; cesta; 900 ml
OXYCONTIN RTM frente a comprimido de oxicodona resistente al abuso
tanto por ciento liberado (%)
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
5
10
15
20
25
Tiempo (horas)
Oxicontin-molido
comprimido de oxicodona resistente al abuso-molido

FIGURA 3

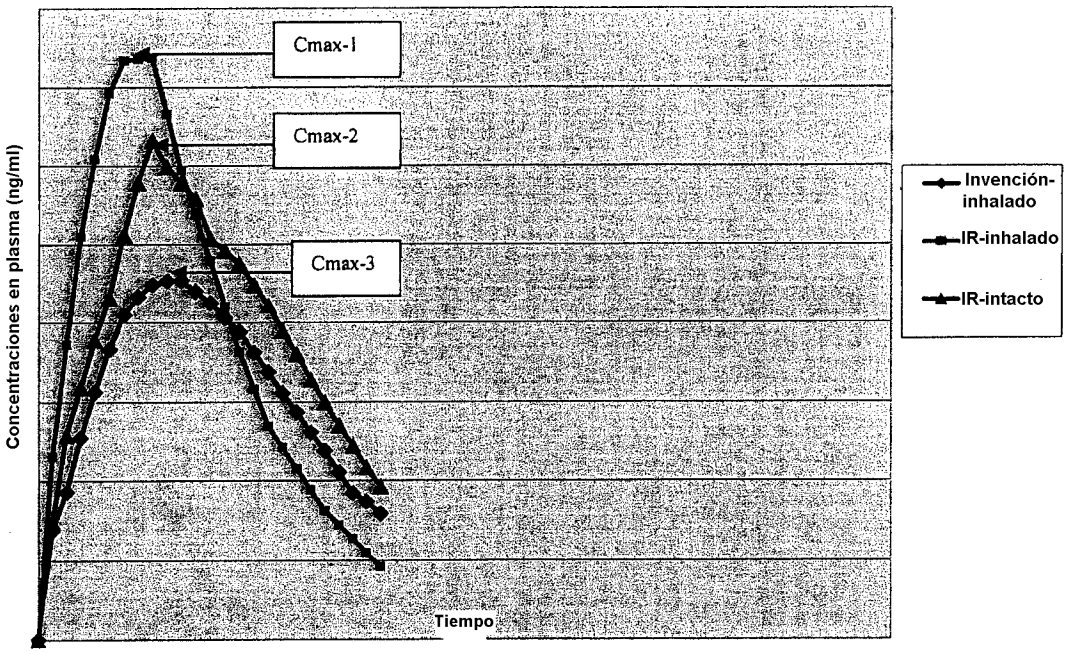
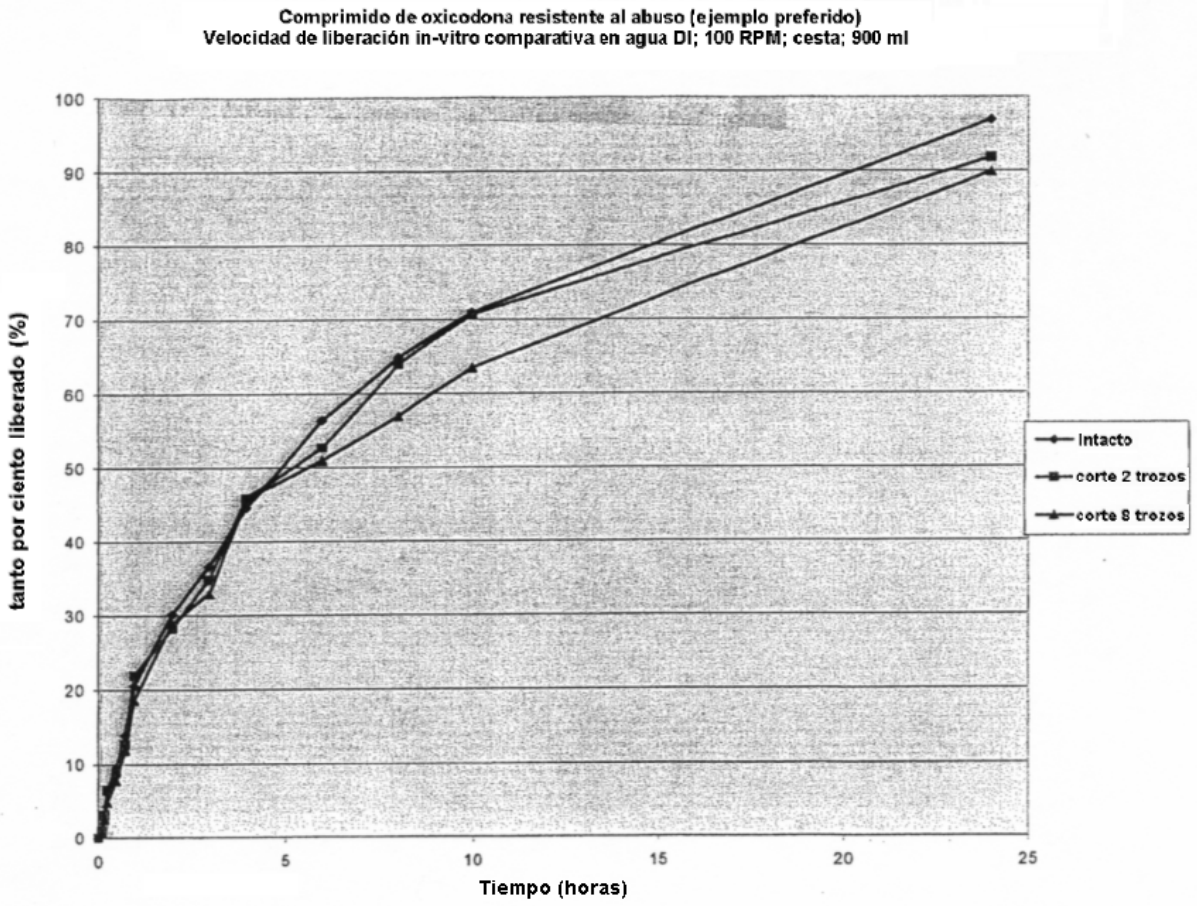

Cmax-1
Cmax-2
Cmax-3
Concentraciones en plasma (ng/ml)
Tiempo
Invención-inhalado
IR-inhalado
IR-intacto

FIGURA 4


Comprimido de oxicodona resistente al abuso (ejemplo preferido)
Velocidad de liberación in-vitro comparativa en agua DI; 100 RPM; cesta; 900 ml
tanto por ciento liberado (%)
Tiempo (horas)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
0
5
10
15
20
25
Intacto
corte 2 trozos
corte 8 trozos