(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 698 611**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.07.2013** **PCT/US2013/050005**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **16.01.2014** **WO14011830**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.07.2013** **E 13739584 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.09.2018** **EP 2872121**

(54) Título: **Composiciones farmacéuticas disuasorias del abuso y de liberación prolongada**

(30) Prioridad:

12.07.2012 US 201261670751 P
15.03.2013 US 201361790463 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.02.2019

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

GOWER, BRAD, L.;
CASTANEDA, CARLOS, H.;
PARK, JAE HAN y
HERMAN, CLIFFORD, J.

(74) Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 698 611 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

Composiciones farmacéuticas disuasorias del abuso y de liberación prolongada

Campo de la invención

La presente divulgación se refiere en general a composiciones farmacéuticas, como se definen a continuación, que proporcionan una liberación prolongada de principios activos y tienen propiedades disuasorias del abuso.

Antecedentes de la invención

En 2008 se publicó que el uso no médico de analgésicos entre la población de 12 años o más en los Estados Unidos fue el segundo más alto en prevalencia entre los fármacos ilícitos, después de la marihuana. El abuso de productos farmacéuticos de venta con receta sigue la creciente disponibilidad de formas farmacéuticas de opioides debido al tratamiento más agresivo del dolor crónico en la población. El aumento en el número de pacientes que consumen analgésicos en exceso, el aumento de la disponibilidad y el potencial destructivo/adictivo de los opiáceos hacen que el abuso de medicamentos de venta con receta sea una cuestión de salud pública.

Los pacientes que consumen analgésicos en exceso suelen probar varias vías de administración. Por ejemplo, la forma farmacéutica puede masticarse o puede triturarse o pulverizarse en un polvo y administrarse por vía intranasal (es decir, aspirado). Como alternativa, la forma farmacéutica intacta o manipulada puede disolverse en un disolvente adecuado y administrarse por vía parenteral (es decir, inyectarse por vía intravenosa) o la forma farmacéutica intacta o manipulada puede fumarse.

Para disuadir del uso indebido y/o del abuso de formas farmacéuticas con liberación prolongada de fármaco, se han empleado múltiples estrategias. En primer lugar, se ha utilizado un enfoque químico para incluir un antagonista opioide en formas farmacéuticas opioides. El antagonista opioide, que no es activo por vía oral, bloqueará sustancialmente los efectos analgésicos del opioide cuando se intente abusar de la forma farmacéutica manipulada por inhalación o inyección. En segundo lugar, se han añadido agentes aversivos y/o agentes amargos a las formulaciones farmacéuticas para prevenir el abuso del principio activo farmacéutico. Este enfoque, sin embargo, podría provocar efectos adversos en la población de pacientes debido a las propiedades asociadas a estos agentes. En tercer lugar, una alternativa más segura es incorporar excipientes que proporcionen una barrera física en la que se disuada del abuso del PAF. En un caso, esto se consigue incorporando el PAF en un comprimido de matriz polimérica que contiene polímeros formadores de gel de alto peso molecular, tales como el óxido de polietileno. El comprimido de matriz polimérica tiene una mayor dureza y conserva una naturaleza similar a la del plástico después del curado a una temperatura superior a la temperatura de reblandecimiento del óxido de polietileno. La forma farmacéutica de comprimido resultante es difícil de triturar o masticar y forma un gel viscoso cuando la forma farmacéutica entra en contacto con un disolvente adecuado. Sin embargo, debido a que el óxido de polietileno forma radicales de peróxido oxidativo cuando se calienta, los PAF susceptibles de degradación oxidativa deben incorporarse en dichas formas farmacéuticas con cuidado. Como alternativa, las condiciones para curar la forma farmacéutica con un PAF sensible a la oxidación deben controlarse estrictamente, limitando algunas veces sus propiedades de resistencia a la manipulación. De forma similar, los PAF termolábiles no pueden incorporarse en estas formas farmacéuticas curadas.

Para transmitir propiedades disuasorias del abuso a formas farmacéuticas que comprenden polímeros, generalmente es necesario plastificar los polímeros. Normalmente, los polímeros se plastifican con plastificantes utilizando uno de los dos métodos utilizados habitualmente que incorporan minuciosamente los plastificantes en los polímeros. El método más habitual es la extrusión por fusión en caliente. En este proceso, los polímeros y plastificantes se mezclan íntimamente con calor y presión y después se extruyen a través de pequeños orificios. Los recientes avances en esta técnica han dado como resultado un rendimiento de material aceptable para la fabricación a gran escala. Un método menos común para incorporar un plastificante en un polímero implica disolver el polímero y el plastificante en un cosolvente adecuado y, después, secar la mezcla mediante secado por pulverización. Este método tiene un rendimiento de material muy bajo y también tiene el problema técnico importante de que los polímeros plastificados se adhieren al secador por pulverización. Sin embargo, en ambos métodos, la masa polimérica plastificada resultante puede ser un material pegajoso, no fluible, que plantea problemas de procesamiento adicionales en la molienda, la mezcla y la compresión con equipos de fabricación convencionales.

El documento WO-2012/028318 se refiere a una forma farmacéutica resistente a la manipulación que comprende un polímero aniónico.

Por tanto, existe la necesidad de formas farmacéuticas compuestas de polímeros que proporcionen una liberación prolongada del PAF y sean resistentes al abuso y/o al uso indebido. Adicionalmente, existe la necesidad de fabricar fácilmente una masa polimérica plastificada en una forma farmacéutica utilizando equipo de procesamiento convencional.

Sumario de la invención

La presente divulgación proporciona una liberación prolongada resistente a la manipulación que comprende al menos un principio activo farmacéutico (PAF) que tiene potencial de abuso o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al menos un plastómero hidrófilo que tiene un peso molecular de 20.000 Dalton a 2.000.000 Dalton, al menos un elastómero hidrófilo y al menos un plastificante delicuescente, donde el PAF es oxicodona, oximorfona, hidrocodona, hidromorfona, codeína o morfina; el plastómero hidrófilo es una combinación de hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y óxido de polietileno; el elastómero hidrófilo es un carbómero; y el plastificante delicuescente comprende ácido cítrico y sorbitol. La composición farmacéutica divulgada en el presente documento proporciona la liberación prolongada del PAF y tiene propiedades disuasorias del abuso.

Un aspecto adicional de la presente divulgación proporciona un proceso para preparar una forma farmacéutica sólida. El proceso comprende: (a) formar una mezcla que comprende al menos un plastómero hidrófilo como se ha definido anteriormente, al menos un elastómero hidrófilo como se ha definido anteriormente y al menos un plastificante delicuescente como se ha definido anteriormente, donde la mezcla es un polvo, un granulado o una unidad de dosificación sólida; (b) humedecer la mezcla de (a) para formar un polvo humedecido, un granulado humedecido o una unidad de dosificación sólida humedecida; (c) conformar opcionalmente el polvo humedecido o el granulado humedecido en una unidad de dosificación sólida tratada; (d) opcionalmente recubrir la unidad de dosificación sólida humedecida de (b) o la unidad de dosificación sólida tratada de (c) para formar una unidad de dosificación sólida recubierta; y (e) calentar la unidad de dosificación sólida humedecida de (b), la unidad de dosificación sólida tratada de (c) o la unidad de dosificación sólida recubierta de (d) para formar la forma farmacéutica sólida.

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

Breve descripción de las figuras

La **FIG. 1** muestra la liberación prolongada del PAF. Se representa la liberación *in vitro* en porcentaje medio de HCl de oxicodona durante un período de 12 horas para el prototipo n.º 1, el prototipo n.º 2, una formulación de oxicodona de liberación prolongada (LP)/formulación disuasoria del abuso (FDA) de referencia y una formulación de oxicodona de LP/no FDA de referencia.
La **FIG. 2** ilustra las propiedades disuasorias del abuso de la forma farmacéutica sólida. Se muestra el porcentaje de partículas retenidas en un tamiz de malla 60 (> 250 micrómetros) después de diversos tiempos de molienda para el prototipo n.º 2, una formulación de oxicodona de LP/FDA de referencia y una formulación de oxicodona de LP/no FDA de referencia.
La **FIG. 3** presenta el perfil de fuerza de la forma farmacéutica sólida. Se representa la fuerza (en Newtons) aplicada y la distancia (en mm) comprimida para comprimidos de tres concentraciones del prototipo de formulación n.º 3 y una formulación de oxicodona de LP/FDA de referencia. El punto de ruptura se refiere al punto al que la línea de perfil de fuerza se desvía o se estabiliza.

Descripción detallada de la invención

La presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas de dosificación sólidas que proporcionan una liberación prolongada de un principio activo farmacéutico y tienen propiedades disuasorias del abuso. También se proporcionan métodos para fabricar las composiciones farmacéuticas disuasorias del abuso y de liberación prolongada. Las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento comprenden al menos un principio activo farmacéutico (PAF) que tiene potencial de abuso o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al menos un plastómero hidrófilo que tiene un peso molecular de 20.000 Dalton a 2.000.000 Dalton, al menos un elastómero hidrófilo y al menos un plastificante delicuescente, donde el PAF es oxicodona, oximorfona, hidrocodona, hidromorfona, codeína o morfina; el plastómero hidrófilo es una combinación de hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y óxido de polietileno; el elastómero hidrófilo es un carbómero; y el plastificante delicuescente comprende ácido cítrico y sorbitol. Los inventores de la presente invención descubrieron que los polímeros hidrófilos pueden plastificarse con un plastificante delicuescente mediante la humidificación de la composición que comprende los polímeros. En un ambiente húmedo, el plastificante delicuescente absorbe la humedad de la atmósfera para convertirse en un líquido, permitiendo de este modo que el plastificante plastifique eficazmente los polímeros hidrófilos. Después, la composición humedecida se calienta para retirar el exceso de humedad y para curar los polímeros hidrófilos. La composición resultante tiene suficiente dureza y resistencia, de manera que resiste la trituración o la molienda en partículas finas.

(I) Composición farmacéutica

Un aspecto de la presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas disuasorias del abuso y de liberación prolongada. A continuación se detallan los componentes de la composición, las formas farmacéuticas de la composición, las características de liberación de la composición y las propiedades disuasorias del abuso de la composición.

(a) Componentes de la composición

La composición farmacéutica divulgada en el presente documento comprende al menos un plastómero hidrófilo, al menos un elastómero hidrófilo y al menos un plastificante delicuescente, como se define a continuación. La combinación de plastómeros hidrófilos y elastómeros hidrófilos, cuando se plastifica adecuadamente con el plastificante delicuescente y se trata con calor, crea una composición disuasoria del abuso funcional.

(i) Plastómero hidrófilo

La composición farmacéutica comprende al menos un plastómero hidrófilo, que tiene un peso molecular de 20.000 Dalton a 2.000.000 Dalton y que comprende una combinación de hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y óxido de polietileno. El término "hidrófilo" se refiere a una sustancia con afinidad por el agua que se absorbe y/o se disuelve fácilmente en agua y el término "plastómero" se refiere a una sustancia polimérica rígida y dura. Más específicamente, un plastómero hidrófilo se refiere a cualquier sustancia polimérica que transmita dureza a una matriz de forma farmacéutica sólida cuando se plastifica y/o se cura.

El plastómero hidrófilo puede ser hidrosoluble, hinchable en agua, termoplástico o cualquier combinación de los mismos y el plastómero hidrófilo puede ser natural, semisintético o sintético. Los ejemplos generales de plastómeros hidrófilos adecuados incluyen éteres de celulosa (tales como, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa (HPC), metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa y similares); óxidos de polialquileno (tales como, por ejemplo, óxido de polietileno (PEO), óxido de polipropileno y copolímeros de los mismos); polialquilenglicoles (tales como, por ejemplo, polietilenglicol, polipropilenglicol y copolímeros de los mismos); alcoholes poliolefínicos (tales como, por ejemplo, alcohol polivinílico); polivinil lactamas (tales como, por ejemplo, polivinilpirrolidona); copolímeros de alcohol polivinílico/polivinilpirrolidona; ácidos policarboxílicos; polisacáridos (tales como, por ejemplo, celulosas, dextranos, gomas derivadas de microbios o plantas, almidones, pectinas, quitina, quitosano y similares); polipéptidos (tales como, por ejemplo, gelatina, albúmina, polilisina, proteína de soja, etc.); y combinaciones o copolímeros de cualquiera de los anteriores. Sin embargo, como se ha indicado anteriormente, el plastómero hidrófilo comprende hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de polietileno o combinaciones de los mismos.

El plastómero hidrófilo tiene un peso molecular que varía de aproximadamente 20.000 Dalton (Da) a aproximadamente 2.000.000 Da. En diversas realizaciones, el peso molecular del plastómero hidrófilo puede variar de aproximadamente 20.000 Da a aproximadamente 100.000 Da, de aproximadamente 100.000 Da a aproximadamente 400.000 Da, de aproximadamente 400.000 Da a aproximadamente 1.000.000 Da o de aproximadamente 1.000.000 Da a aproximadamente 2.000.000 Da. En una realización de ejemplo, el plastómero hidrófilo puede tener un peso molecular que varía de aproximadamente 100.000 Da a aproximadamente 200.000 Da. En otra realización de ejemplo, el plastómero hidrófilo puede tener un peso molecular que varía entre aproximadamente 800.000 Da y aproximadamente 900.000 Da.

La cantidad de plastómero hidrófilo presente en la composición farmacéutica puede variar y variará dependiendo de la identidad del plastómero hidrófilo, así como la identidad y/o la cantidad de los otros componentes utilizados en la composición farmacéutica. En general, la cantidad de plastómero hidrófilo presente en la composición farmacéutica puede variar de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 90 % en peso de la composición. En diversas realizaciones, la cantidad de plastómero hidrófilo presente en la composición farmacéutica puede variar de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 20 %, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 30 %, de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 40 %, de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 50 % o de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 60 %, de aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 70 %, de aproximadamente el 70 % a aproximadamente el 80 % o de aproximadamente el 80 % a aproximadamente el 90 % en peso de la composición farmacéutica. En realizaciones de ejemplo, la cantidad de plastómero hidrófilo presente puede variar entre el 30 % y aproximadamente el 80 % en peso de la composición farmacéutica.

(ii) Elastómero hidrófilo

La composición farmacéutica divulgada en el presente documento comprende al menos un elastómero hidrófilo, que comprende un carbómero. El término "elastómero" se refiere a una sustancia con viscoelasticidad, que generalmente tiene un módulo de Young bajo (es decir, una baja rigidez) y un alto límite de tensión (es decir, alta deformabilidad). La inclusión de un elastómero hidrófilo en la composición puede contrarrestar la fragilidad de el o los plastómeros hidrófilos.

El elastómero hidrófilo puede ser hidrosoluble y/o hinchable en agua; y el elastómero puede ser natural, semisintético o sintético. Como apreciarán los expertos en la materia, el tamaño molecular del elastómero puede variar y dependerá de la identidad del elastómero. Los ejemplos generales de elastómeros hidrófilos adecuados incluyen, sin limitación, poliacrilatos, polimetacrilatos, combinaciones de los mismos o copolímeros de los mismos. Los ejemplos no limitantes de poliacrilatos adecuados incluyen carbómeros, que son homopolímeros de ácido acrílico reticulados con un polialcohol alil éter (por ejemplo, pentaeritritol alil éter, sacarosa alil éter, propileno alil

éter) y policarbófilo, que es un homopolímero de ácido acrílico reticulado con divinilglicol. Los polímeros de metacrilato hidrófilos adecuados incluyen, pero no se limitan a, metacrilato de polihidroxietilo, copolímeros de metacrilato de metilo y acrilato de etilo y similares. Como se ha indicado anteriormente, sin embargo, el elastómero hidrófilo comprende un carbómero.

La cantidad de elastómero hidrófilo presente en la composición farmacéutica puede variar y variará dependiendo de la identidad del elastómero hidrófilo, así como la identidad y/o la cantidad de plastómero o plastómeros hidrófilos presentes en la composición farmacéutica. La cantidad de elastómero hidrófilo presente en la composición farmacéutica puede variar de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 40 % en peso de la composición. En diversas realizaciones, la cantidad de elastómero hidrófilo presente en la composición farmacéutica puede variar de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 2 %, de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 5 %, de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 10 % o de aproximadamente el 10 % a aproximadamente 20 % o de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 40 % en peso de la composición farmacéutica. En realizaciones de ejemplo, la composición farmacéutica comprende el elastómero hidrófilo en una cantidad que varía de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 10 % en peso de la composición.

(iii) Plastificante delicuescente

La composición farmacéutica divulgada en el presente documento también comprende al menos un plastificante delicuescente, que comprende ácido cítrico y sorbitol. En general, los plastificantes aumentan la plasticidad o fluidez de un material. Un "plastificante delicuescente" se refiere a un compuesto que es capaz de absorber la humedad del aire de manera que forma una solución saturada. La delicuescencia se produce cuando la presión de vapor parcial del plastificante delicuescente es menor que la presión parcial del vapor de agua en el aire. Como consecuencia, el plastificante delicuescente se licúa y aumenta su movilidad. Por tanto, en la composición farmacéutica divulgada en el presente documento, la humidificación de una mezcla que comprende el plastómero hidrófilo, el elastómero hidrófilo y el plastificante delicuescente permite que el plastificante delicuescente se convierta en líquido de manera que pueda incorporarse en el plastómero hidrófilo y el elastómero hidrófilo, plastificando de este modo el plastómero hidrófilo y el elastómero hidrófilo.

El plastificante delicuescente comprende ácido cítrico y sorbitol. Otros componentes adecuados incluyen otros ácidos orgánicos, otros alcoholes de azúcar, una mezcla coprocesada de un ácido orgánico y/o un alcohol de azúcar y un plastificante líquido o combinaciones de los mismos. Los ejemplos no limitantes de otros ácidos orgánicos adecuados incluyen ácido glutárico, ácido málico, ácido tartárico y similares. Otros alcoholes de azúcar adecuados incluyen, sin limitación, xilitol, maltitol y similares. En general, el ácido orgánico y el alcohol de azúcar están en formas sólidas. Los ejemplos no limitantes de plastificantes líquidos adecuados incluyen glicerol (glicerina), polietilenglicoles (por ejemplo, PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 1000, etc.), citrato de trietilo, citrato de tributilo, citrato de acetil trietilo, triacetina (es decir, glicerol triacetal), sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, ftalato de dibutilo y combinaciones de los mismos. En una realización, la mezcla coprocesada puede comprender sorbitol y PEG. En otra realización, la mezcla coprocesada puede comprender sorbitol y glicerol.

Una mezcla coprocesada de un ácido orgánico y/o un alcohol de azúcar y un plastificante líquido puede prepararse poniendo en contacto una forma sólida del ácido orgánico y/o el alcohol de azúcar con el plastificante líquido. En general, el plastificante líquido entra en contacto con la superficie de la forma sólida del ácido orgánico y/o el alcohol de azúcar. La relación entre el plastificante líquido y el ácido orgánico y/o el alcohol de azúcar puede variar y variará. Por ejemplo, la relación entre el plastificante líquido y el ácido orgánico y/o el alcohol de azúcar puede ser de aproximadamente 1:99, aproximadamente 5:95, aproximadamente 10:90, aproximadamente 15:85, aproximadamente 20:80, aproximadamente 25:75, aproximadamente 30:70, aproximadamente 40:60 o cualquier proporción entre ellas. En algunas realizaciones, el plastificante líquido puede mezclarse con un disolvente adecuado. Un disolvente adecuado es un disolvente en el que el plastificante líquido se disuelve, pero el ácido orgánico sólido y/o alcohol de azúcar no se disuelven. Los ejemplos no limitantes de disolventes adecuados incluyen alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, propanol y similares. En una realización donde el plastificante líquido es glicerol, el disolvente puede ser isopropanol. El contacto entre el plastificante líquido y la forma sólida del ácido orgánico y/o el alcohol de azúcar puede realizarse en una recubridora de lecho fluido, un mezclador planetario de baja cizalla o cualquier otro dispositivo adecuado conocido en la técnica.

Como se ha indicado anteriormente, el plastificante delicuescente comprende un ácido orgánico. La cantidad de ácido orgánico presente en la composición farmacéutica puede variar de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 20 % en peso de la composición farmacéutica. En diversas iteraciones, la cantidad de ácido orgánico presente en la composición farmacéutica puede variar de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 5 %, de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 10 %, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 15 % o de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 20 % en peso de la composición farmacéutica.

Como se ha indicado anteriormente, el plastificante delicuescente comprende un alcohol de azúcar, incluyendo sorbitol. La cantidad de alcohol de azúcar presente en la composición farmacéutica puede variar de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 15 % en peso de la composición farmacéutica. En determinadas iteraciones, la cantidad de alcohol de azúcar presente en la composición farmacéutica puede variar de

aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 5 %, de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 10 % o de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 15 % en peso de la composición farmacéutica.

En realizaciones en las que el plastificante delicuescente comprende una mezcla coprocesada de un alcohol de azúcar y un plastificante líquido, la cantidad de la mezcla coprocesada presente en la composición farmacéutica puede variar de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 25 % en peso de la composición farmacéutica. En algunas iteraciones, la cantidad de la mezcla coprocesada presente en la composición farmacéutica puede variar de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 10 %, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 15 %, de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 20 % o de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 25 % en peso de la composición farmacéutica.

La cantidad total de plastificante delicuescente presente en la composición farmacéutica puede variar y variará dependiendo de las identidades y/o cantidades de los plastómeros y elastómeros hidrófilos presentes en la composición farmacéutica. En general, la cantidad total del plastificante delicuescente presente en la composición puede variar entre aproximadamente el 2 % y aproximadamente el 50 % en peso de la composición farmacéutica. En algunas realizaciones, la cantidad total del plastificante delicuescente presente puede variar entre aproximadamente el 5 % y aproximadamente el 40 % en peso de la composición farmacéutica. En otras realizaciones, la cantidad total del plastificante delicuescente presente puede variar entre aproximadamente el 10 % y aproximadamente el 30 % en peso de la composición farmacéutica. En diversas realizaciones, la cantidad total del plastificante delicuescente presente en la composición farmacéutica puede variar de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 10 %, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 15 %, de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 20 %, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 25 %, de aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 30 %, de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 40 % o de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 50 % en peso de la composición farmacéutica. En realizaciones de ejemplo, la cantidad total del plastificante delicuescente presente puede variar de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 30 % en peso de la composición farmacéutica.

(iv) Agentes modificadores opcionales

La composición farmacéutica divulgada en el presente documento puede incluir opcionalmente uno o más agentes modificadores que mejoren las propiedades disuasorias del abuso, añadan características disuasorias del abuso adicionales y/o faciliten la preparación (por ejemplo, la capacidad de fabricación) de la composición farmacéutica. El agente modificador puede ser un polímero gelificante hidrófilo, un mineral de arcilla, un súper disgregante, un agente alcalinizante, un lubricante o combinaciones de los mismos.

Polímero gelificante hidrófilo. El agente modificador opcional puede ser un polímero gelificante hidrófilo. Los polímeros gelificantes hidrófilos, que son bien conocidos en la técnica, forman mezclas viscosas o geles cuando entran en contacto con un disolvente adecuado. La inclusión de un polímero gelificante puede aumentar la cinética de la velocidad de gelificación y/o la viscosidad global del gel cuando la composición farmacéutica divulgada en el presente documento está en contacto con un pequeño volumen de un disolvente adecuado. Como consecuencia, la mezcla viscosa resultante es difícil de introducir en una jeringuilla, lo que dificulta o imposibilita la inyección. Por tanto, la presencia del polímero gelificante hidrófilo puede proporcionar otra característica disuasoria de la manipulación a la composición farmacéutica. Se presentan ejemplos no limitantes de polímeros hidrófilos más arriba en las secciones (I)(a)(i)-(ii). En una realización, el polímero gelificante hidrófilo puede ser un éter de celulosa. Por ejemplo, el polímero gelificante hidrófilo puede ser hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). En realizaciones de ejemplo, el polímero gelificante hidrófilo puede ser hidroxipropilmetilcelulosa que tiene un peso molecular de aproximadamente 150.000 Da.

En realizaciones en las que el polímero gelificante hidrófilo está incluido en la composición farmacéutica, la cantidad de polímero gelificante hidrófilo puede variar de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 40 % en peso de la composición farmacéutica. En determinadas realizaciones, la cantidad de polímero gelificante hidrófilo puede variar de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 %, de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 10 %, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 20 % o de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 40 % en peso de la composición farmacéutica. En realizaciones de ejemplo en las que se incluye el polímero gelificante hidrófilo, la cantidad de polímero gelificante hidrófilo incluida en la composición farmacéutica puede variar de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 20 % en peso de la composición farmacéutica.

Arcilla mineral. El agente modificador opcional puede ser un mineral de arcilla. Como se usa en el presente documento, un "mineral de arcilla" se refiere a un filosilicato de aluminio hidratado o a un silicato de magnesio hidratado. En general, los minerales arcillosos comprenden pequeñas partículas insolubles. El mineral de arcilla puede ser absorbente y/o adsorbente. La inclusión de un mineral de arcilla puede no solo aumentar la resistencia a la tracción de la composición farmacéutica, sino que el mineral de arcilla también puede absorber el PAF cuando la composición farmacéutica está en contacto con un pequeño volumen de un disolvente adecuado. Adicionalmente, el mineral de arcilla puede proporcionar un elemento disuasorio visual para manipular la composición farmacéutica debido a que las pequeñas partículas de arcilla forman una suspensión turbia cuando entran en contacto con un pequeño volumen de un disolvente adecuado.

Los ejemplos no limitantes de minerales de arcilla adecuados incluyen talco, bentonitas (tales como bentonita de sodio o bentonita de calcio), caolinitas, nontronitas, montmorillonitas, pirofilitas, saponitas, sauconitas, vermiculitas y combinaciones de las mismas. En una realización preferida, el mineral de arcilla puede ser bentonita de sodio. En realizaciones en las que el mineral de arcilla está presente en la composición farmacéutica, la cantidad del mineral de arcilla puede variar de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % en peso de la composición farmacéutica. En diversas realizaciones, la cantidad del mineral de arcilla puede variar de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 0,3 %, de aproximadamente el 0,3 % a aproximadamente el 1 % o de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 5 % en peso de la composición farmacéutica.

Súper disgregante. El agente modificador opcional puede ser un súper disgregante. Un súper disgregante puede facilitar la cinética de gelificación de la composición farmacéutica cuando está en contacto con un pequeño volumen de un disolvente adecuado, sin afectar a las propiedades de liberación prolongada de la composición farmacéutica. Los ejemplos no limitantes de súper disgregantes adecuados incluyen crospovidona, croscarmelosa de sodio, dióxido de silicio coloidal, glicolato de sodio de almidón e hidroxipropilcelulosa poco sustituida. En una realización, el súper disgregante puede ser crospovidona.

En realizaciones en las que la composición farmacéutica incluye un súper disgregante, la cantidad del súper disgregante puede variar de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 % en peso de la composición farmacéutica. En determinadas realizaciones, la cantidad del súper disgregante puede variar de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 0,3 %, de aproximadamente el 0,3 % a aproximadamente el 1 %, de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 3 % o de aproximadamente el 3 % a aproximadamente el 10 % en peso de la composición farmacéutica. En realizaciones de ejemplo, la cantidad de súper disgregante incluida en la composición farmacéutica puede variar de aproximadamente el 0,25 % a aproximadamente el 3 % en peso de la composición farmacéutica.

Agente alcalinizante. El agente modificador opcional puede ser un agente alcalinizante. La inclusión de un agente alcalinizante puede facilitar la cinética de gelificación del elastómero hidrófilo cuando la composición farmacéutica está en contacto con un pequeño volumen de un disolvente adecuado. Por tanto, la presencia del agente alcalinizante puede proporcionar características disuasorias del abuso adicionales a la composición farmacéutica. Los ejemplos no limitantes de agentes alcalinizantes adecuados incluyen sales de fosfato di y tribásico (por ejemplo, fosfato dibásico de sodio o potasio o fosfato tribásico de sodio o potásio), sales de bicarbonato (por ejemplo, bicarbonato de sodio o potasio), sales de carbonato (por ejemplo, carbonato de potasio) y combinaciones de los mismos. En realizaciones de ejemplo, el agente alcalinizante puede ser fosfato de potasio dibásico.

En realizaciones en las que el agente alcalinizante está incluido en las composiciones farmacéuticas, la cantidad de agente alcalinizante puede variar de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 3 % en peso de la composición farmacéutica. En diversas realizaciones, la cantidad de agente alcalinizante puede variar de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 0,3 %, de aproximadamente el 0,3 % a aproximadamente el 1 % o de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 3 % en peso de la composición farmacéutica.

Lubricante. El agente de modificación opcional puede ser un lubricante, que facilita la preparación de formas farmacéuticas sólidas de la composición farmacéutica. Los ejemplos no limitantes de lubricantes adecuados incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, dióxido de silicio coloidal, aceites vegetales hidrogenados, esterotex, monoestearato de polioxietileno, polietilenglicol, estearil fumarato de sodio, benzoato de sodio, laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de magnesio y aceite mineral ligero. En realizaciones de ejemplo, el lubricante puede ser estearato de magnesio o dióxido de silicio coloidal.

En realizaciones en las que el lubricante está incluido en la composición farmacéutica, la cantidad de lubricante puede variar de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 3 % en peso de la composición farmacéutica. En diversas realizaciones, la cantidad de lubricante puede variar de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 0,3 %, de aproximadamente el 0,3 % a aproximadamente el 1 % o de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 3 % en peso de la composición farmacéutica. En realizaciones de ejemplo, la cantidad de lubricante puede ser de aproximadamente el 1 % en peso de la composición farmacéutica.

(v) PAF

La composición farmacéutica divulgada también comprende al menos un principio activo farmacéutico (PAF) que tiene potencial de abuso o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende uno o más de oxicodona, oximorfona, hidrocodona, hidromorfona, codeína y morfina. Los PAF adecuados adicionales incluyen, sin limitación, agentes analgésicos opioides (por ejemplo, adulmina, alfentanilo, alocriptopina, alilprodina, alfaprodina, anileridina, aporfina, bencilmorfina, berberina, bicuculina, bicucina, becitramida, buprenorfina, bulbocaprina, butorfanol, clonitaceno, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, fentanilo, heroína, hidroxipetidina, isometadona, ketobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopón, mirofina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, nalbufeno, normorfina, norpipanona, opio,

papaveretum, pentazocina, fenadoxone, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, profeptazina, promedol, properidina, propoxifeno, sufentanilo, tapentadol, tilidina y tramadol); agentes analgésicos no opioides (por ejemplo, ácido acetilsalicílico, acetaminofeno, paracetamol, ibuprofeno, ketoprofeno, indometacina, diflunisal, naproxeno, ketorolaco, diclofenaco, tolmetina, sulindaco, fenacetina, piroxicam y ácido mefenámico); agentes antiinflamatorios (por ejemplo, glucocorticoides tales como alclometasona, fluocinonida, metilprednisolona, triamcinolona y dexametasona; agentes antiinflamatorios no esteroideos tales como celecoxib, deracoxib, ketoprofeno, lumiracoxib, meloxicam, parecoxib, rofecoxib y valdecoxib); agentes antitusivos (por ejemplo, dextrometorfano, codeína, hidrocodona, caramifeno, carbetapentano y dextrometorfano); agentes antipiréticos (por ejemplo, ácido acetilsalicílico y acetaminofeno); agentes antibióticos (por ejemplo, aminoglucósidos tales como amikacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, estreptomicina y tobramicina; carbecefem tal como loracarbef; carbapenemas tales como certapenem, imipenem y meropenem; cefalosporinas tales como cefadroxilo cefazolina, cefalexina, cefaclor, cefamandol, cefalexina, cefoxitina, cefprozilo, cefuroxima, cefixima, cefdinir, cefditoren, cefoperazona, cefotaxima, cefpodoxima, ceftazidima, ceftibuteno, ceftizoxima y ceftriaxona; macrólidos tales como azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina y troleandomicina; monobactama; penicilinas tales como amoxicilina, ampicilina, carbenicilina, cloxacilina, dicloxacilina, nafcilina, oxacilina, penicilina G, penicilina V, piperacilina y ticarcilina; polipéptidos tales como bacitracina, colistina y polimixina B; quinolonas tales como ciprofloxacino, enoxacino, gatifloxacino, levofloxacino, lomefloxacino, moxifloxacino, norfloxacino, ofloxacino y trovafloxacino; sulfonamidas tales como mafenida, sulfacetamida, sulfametizol, sulfasalazina, sulfisoxazol y trimetoprim-sulfametoxazol; tetraciclinas tales como demeclociclina, doxiciclina, minociclina y oxitetraciclina); agentes antimicrobianos (por ejemplo, ketoconazol, amoxicilina, cefalexina, miconazol, econazol, aciclovir y nelfinavir); agentes antivíricos (por ejemplo, aciclovir, ganciclovir, oseltamivir y relenza); esteroides (por ejemplo, estradiol, testosterona, cortisol, aldosterona, prednisona y cortisona); agentes estimulantes anfetamínicos (por ejemplo, anfetamina y fármacos similares a la anfetamina); agentes estimulantes no anfetamínicos (por ejemplo, metilfenidato, nicotina y cafeína); agentes laxantes (por ejemplo, bisacodilo, casantranol, sen y aceite de ricino); agentes antieméticos (por ejemplo, dolasetrón, granisetrón, ondansetrón, tropisetrón, meclizina y ciclizina); agentes anorexígenos (por ejemplo, fenfluramina, dexfenfluramina, mazindol, fentermina y aminorex); agentes antihistamínicos (por ejemplo, fencarol, cetirizina, cinarizina, etamidindol, azatadina, bromfeniramina, hidroxizina y clorfeniramina); agentes antiasmáticos (por ejemplo, zileutón, montelukast, omalizumab, fluticasona y zafirlukast); agentes antidiuréticos (por ejemplo, desmopresina, vasopresina y lypressin); agentes antimigrañosos (por ejemplo, naratriptán, frovatriptán, eletriptán, dihidroergotamina, zolmitriptán, almotriptán y sumatriptán); agentes antiespasmódicos (por ejemplo, diciclomina, hiosciamina y aceite de menta); agentes antidiabéticos (por ejemplo, metformina, acarbosa, miglitol, pioglitazona, rosiglitazona, nateglinida, repaglinida, mitiglinida, saxagliptina, vaglaglina, vildagliptina, acetohexamida, clorpropamida, gliclazida, glimepirida, glipizida, gliburida, tolazamida y tolbutamida); agentes respiratorios (por ejemplo, albuterol, efedrina, metaproterenol y terbutalina); agentes simpaticomiméticos (por ejemplo, pseudoefedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, epinefrina, norepinefrina, dopamina y efedrina); agentes bloqueantes H2 (por ejemplo, cimetidina, famotidina, nizatidina y ranitidina); agentes antihiperlipidémicos (por ejemplo, clofibrato, colestiramina, colestipol, fluvastatina, atorvastatina, gemfibrozilo, lovastatina, niacina, pravastatina, fenofibrato, colesevelam y simvastatina); agentes antihipercolesterolemiantes (por ejemplo, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, colestiramina, colestipol, colesevelam, ácido nicotínico, gemfibrozilo y ezetimiba); agentes cardiotónicos (por ejemplo, digital, ubidecarenona y dopamina); agentes vasodilatadores (por ejemplo, nitroglicerina, captopril, dihidralazina, diltiazem y dinitrato de isosorbida); agentes vasoconstrictores (por ejemplo, dihidroergotoxina y dihidroergotamina); anticoagulantes (por ejemplo, warfarina, heparina e inhibidores del factor Xa); agentes sedantes (por ejemplo, amobarbital, pentobarbital, secobarbital, clometiazol, clorhidrato de difenhidramina y alprazolam); agentes hipnóticos (por ejemplo, zaleplón, zolpidem, eszopiclona, zopiclona, hidrato de cloral y clometiazol); agentes anticonvulsivantes (por ejemplo, lamitrogeno, oxicarbamezina, fenitoína, mefenitoína, etosuximida, metsuccimida, carbamazepina, ácido valproico, gabapentina, topiramato, felbamato y fenobarbital); agentes relajantes musculares (por ejemplo, baclofeno, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, dantroleno de sodio, metaxalona, orfenadrina, bromuro de pancuronio y tizanidina); agentes antipsicóticos (por ejemplo, fenotiazina, clorpromazina, flufenazina, perfenazina, proclorperazina, tioridazina, trifluoperazina, haloperidol, droperidol, pimozida, clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, Ziprasidona, melperona y paliperidona); agentes antiansiolíticos (por ejemplo, lorazepam, alprazolam, clonazepam, diazepam, buspirona, meprobamato y flunitrazepam); agentes antihiperactivos (por ejemplo, metilfenidato, anfetamina y dextroanfetamina); agentes antihipertensivos (por ejemplo, alfa-metildopa, clortalidona, reserpina, sirosingopina, rescinamina, prazosina, fentolamina, felodipino, propanolol, pindolol, labetalol, clonidina, captopril, enalapril y lisonopril); agentes antineoplásicos (por ejemplo, taxol, actinomicina, bleomicina A2, mitomicina C, daunorrubicina, doxorrubicina, epirrubicina, idarrubicina y mitoxantrona); agentes soporíficos (por ejemplo, tartrato de zolpidem, eszopiclona, ramelteón y zaleplón); agentes tranquilizantes (por ejemplo, alprazolam, clonazepam, diazepam, flunitrazepam, lorazepam, triazolam, clorpromazina, flufenazina, haloperidol, succinato de loxapina, perfenacina, proclorperazina, tiotixeno y trifluoperazina); agentes descongestivos (por ejemplo, efedrina, fenilefrina, nafazolina y tetrahidrozolina); beta bloqueantes (por ejemplo, levobunolol, pindolol, maleato de timolol, bisoprolol, carvedilol y butoxamina); alfa bloqueantes (por ejemplo, doxazosina, prazosina, fenoxibenzamina, fentolamina, tamsulosina, alfuzosina y terazosina); hormonas no esteroideas (por ejemplo, corticotropina, vasopresina, oxitocina, insulina, oxendolona, hormona tiroidea y hormona suprarrenal); agentes de mejora de la disfunción eréctil; agentes herbales (por ejemplo, regaliz, aloe, ajo, nigella sativa, rauwolfia, hierba de San Juan y valeriana); enzimas (por ejemplo, lipasa, proteasa, amilasa, lactasa, lisozima y uroquinasa); agentes humorales (por ejemplo, prostaglandinas, naturales y sintéticas, por ejemplo, PGE1, PGE2alfa, PGF2alfa y el análogo de PGE1 misoprostol);

energizantes psíquicos (por ejemplo, 3-(2-aminopropil)indol y 3-(2-aminobutil)indol); agentes nutricionales; ácidos grasos esenciales; ácidos grasos no esenciales; vitaminas; minerales; y combinaciones de los mismos.

Cualquiera de los PAF mencionados anteriormente puede incorporarse en la composición farmacéutica descrita en el presente documento en cualquier forma adecuada, tal como, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable, una molécula cargada o sin carga, un complejo molecular, un solvato o un hidrato, un profármaco y, si es pertinente, isómero, enantiómero, mezcla racémica y/o mezclas de los mismos. Además, el PAF puede estar en cualquiera de sus formas cristalinas, semicristalinas, amorfas o polimórficas.

En otra realización, el PAF presente en la composición farmacéutica puede ser una combinación de un analgésico opioide y un analgésico no opioide. Se han enumerado anteriormente analgésicos opioides y no opioides adecuados.

En una realización de ejemplo, el PAF puede ser clorhidrato de oxicodona. En otra realización de ejemplo, el PAF puede ser clorhidrato de oximorfona.

La cantidad de PAF en la composición farmacéutica puede variar y variará dependiendo del agente activo. En realizaciones en las que el PAF es un analgésico opioide, la cantidad de opioide en la composición farmacéutica puede variar de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 160 mg. En diversas realizaciones, la cantidad de opioide en la composición farmacéutica puede variar de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 40 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 80 mg o de aproximadamente 80 mg a aproximadamente 160 mg. En determinadas realizaciones, la cantidad de opioide en la composición farmacéutica puede ser de aproximadamente 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg, 15 mg, 17,5 mg, 20 mg, 22,5 mg, 25 mg, 27,5 mg, 30 mg, 32,5 mg, 35 mg, 37.5 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg, 120 mg, 140 mg o 160 mg.

En realizaciones en las que el opioide es clorhidrato de oxicodona, la cantidad total de clorhidrato de oxicodona presente en la composición farmacéutica puede variar de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 80 mg. En determinadas realizaciones, la cantidad de clorhidrato de oxicodona presente en la composición farmacéutica puede variar de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 30 mg o de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 80 mg. En realizaciones preferidas, la cantidad de clorhidrato de oxicodona presente en la composición farmacéutica puede ser de aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 60 mg o aproximadamente 80 mg.

En realizaciones en las que el opioide es clorhidrato de oximorfona, la cantidad total de clorhidrato de oximorfona presente en la composición farmacéutica puede variar de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 80 mg. En determinadas realizaciones, la cantidad de clorhidrato de oximorfona presente en la composición farmacéutica puede variar de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 30 mg o de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 80 mg. En realizaciones preferidas, la cantidad de clorhidrato de oximorfona presente en la composición farmacéutica puede ser aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg o aproximadamente 40 mg.

(vi) Excipientes opcionales

En diversas realizaciones, la composición farmacéutica divulgada en el presente documento puede comprender adicionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional. Los ejemplos no limitantes de excipientes adecuados incluyen aglutinantes, cargas, diluyentes, antioxidantes, agentes quelantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, agentes enmascaradores del sabor y combinaciones de los mismos.

En una realización, el excipiente puede ser un aglutinante. Los aglutinantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, almidones, almidones pregelatinizados, gelatina, polivinilpirrolidona, celulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa, poliacrilamidas, poliviniloxoazolidona, polivinilalcoholes, alcohol de ácido graso C12-C18, polietilenglicol, polioles, sacáridos, oligosacáridos, polipéptidos, péptidos y combinaciones de los mismos.

En otra realización, el excipiente puede ser una carga. Las cargas adecuadas incluyen hidratos de carbono, compuestos inorgánicos y polivinilpirrolidona. Por ejemplo, la carga puede ser sulfato de calcio, fosfato de calcio, silicato de calcio, celulosa microcristalina, almidón, almidones modificados, lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol o combinaciones de los mismos.

En otra realización, el excipiente puede incluir un diluyente. Los ejemplos no limitantes de diluyentes adecuados para su uso incluyen sacáridos farmacéuticamente aceptables tales como sacarosa, dextrosa, lactosa, celulosa microcristalina, fructosa, xilitol y sorbitol; alcoholes polihídricos; almidones; diluyentes de compresión directa prefabricados; y mezclas de cualquiera de los anteriores.

En otra realización más, el excipiente puede ser un antioxidante. Los antioxidantes adecuados incluyen, sin

limitación, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, una mezcla de 2 y 3 butil-4-hidroxianisol terciario, hidroxitolueno butilado, isoascorbato de sodio, ácido dihidroguarético, sorbato de potasio, bisulfato de sodio, metabisulfato de sodio, ácido sórbico, ascorbato de potasio, vitamina E, butilfenol 4-cloro-2,6-diterciario, alfatocoferol y propilgalato.

En una realización alternativa, el excipiente puede ser un agente quelante. Los ejemplos no limitantes de agentes quelantes adecuados incluyen ácido etilendiaminotetracético (EDTA) y sus sales, ácido N-(hidroxi-etil)etilendiaminotriacético, ácido nitrilotriacético (NIA), ácido etileno-bis(oxietileno-nitrilo)tetraacético, ácido 1,4,7,10-tetraazaciclodo-decano-N,N',N",N"'-tetraacético, ácido 1,4,7,10-tetraaza-ciclododecano-N,N',N"-triacético, 1,4,7-tris(carboximetil)-10-(2'-hidroxipropil)-1,4,7,10-tetraazociclodecano, ácido 1,4,7-triazaciclonano-N,N',N"-triacético, ácido 1,4,8,11-tetraazaciclotetra-decano-N,N',N",N"'-tetraacético; ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA), etilendicisteína, ácido bis(aminoetanotiol)carboxílico, ácido trietilenotetraamina-hexaacético y ácido 1,2-diaminociclohexano-N,N,N',N'-tetraacético.

En una realización adicional, el excipiente puede ser un agente aromatizante. Los agentes aromatizantes pueden elegirse entre aceites aromáticos sintéticos y productos aromáticos y/o aceites naturales, extractos de plantas, hojas, flores, frutas y combinaciones de los mismos.

En otra realización más, el excipiente puede ser un agente colorante. Los aditivos de color adecuados incluyen colores de alimentos, fármacos y cosméticos (AFyC), colores de fármacos y cosméticos (FyC) o colores externos de fármacos y cosméticos (FyC ext.).

En otra realización más, el excipiente puede ser un agente de enmascaramiento del sabor. Los materiales de enmascaramiento del sabor incluyen éteres de celulosa; polietilenglicoles; alcohol de polivinilo; alcohol polivinílico y copolímeros de polietilenglicol; monoglicéridos o triglicéridos; polímeros acrílicos; mezclas de polímeros acrílicos con éteres de celulosa; ftalato de acetato de celulosa; y combinaciones de los mismos.

La cantidad de excipiente o excipientes incluidos en la composición farmacéutica puede variar y variará dependiendo de la identidad y de las cantidades de los componentes de la composición farmacéutica como se ha detallado anteriormente.

(vii) Recubrimiento pelicular opcional

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede comprender adicionalmente un recubrimiento pelicular opcional. Normalmente, el recubrimiento pelicular comprende al menos un polímero hidrosoluble y el recubrimiento pelicular no afecta a las propiedades disuasorias del abuso o de liberación prolongada de la composición farmacéutica. El recubrimiento de la película puede proporcionar protección contra la humedad, un aspecto potenciado, integridad mecánica aumentada, tragabilidad mejorada, sabor mejorado y/o enmascaramiento de olores.

Los recubrimientos peliculares son bien conocidos en la técnica, por ejemplo, algunos están disponibles en el mercado, por ejemplo, con el nombre comercial OPADRY®. Normalmente, un recubrimiento pelicular comprende al menos un polímero hidrosoluble y al menos un plastificante. Los ejemplos no limitantes de polímeros adecuados incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropiletilcelulosa, etilcelulosa, metilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa, celulosa microcristalina y carragenina, polímeros acrílicos, alcohol polivinílico, polímeros aniónicos y catiónicos de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilatos, copolímeros de acrilatos y metacrilatos, copolímeros de etacrilato y metacrilato de metilo, ftalato de poli(acetato de vinilo) y goma laca. Los ejemplos de plastificantes adecuados incluyen, sin limitación, citrato de trietilo (TEC), citrato de acetiltrietilo (ATEC), citrato de acetil tri-n-butilo (ATBC), sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo y triacetina. El recubrimiento pelicular puede comprender opcionalmente agentes adicionales tales como un agente colorante, una carga, un agente aromatizante, un agente de enmascaramiento del sabor, un agente tensioactivo, un agente antiadherente y/o un agente antiespumante. Los ejemplos adecuados de estos agentes son bien conocidos en la técnica y/o se han detallado anteriormente.

(b) Formas de dosificación

La forma física de la composición farmacéutica divulgada en el presente documento puede variar y variará. En general, la composición farmacéutica es una forma farmacéutica sólida. La forma farmacéutica sólida puede ser una de diversas unidades de dosificación sólidas. Los ejemplos no limitantes de unidades de dosificación sólidas adecuadas incluyen comprimidos, compactos, gránulos, comprimidos encapsulados, píldoras y cápsulas. Dichas unidades de dosificación pueden prepararse usando métodos convencionales conocidos por los expertos en el campo de la formulación farmacéutica y descritos en los textos pertinentes, por ejemplo, en Gennaro, A. R., editor. "*Remington: The Science & Practice of Pharmacy*", 21ª edición, Williams & Williams y en "*Physician's Desk Reference*", 2006, Thomson Healthcare. En general, la forma farmacéutica sólida se formula para la administración oral.

En realizaciones de ejemplo, la unidad de dosificación sólida puede ser un comprimido. Los tipos no limitantes de

comprimidos incluyen comprimidos recubiertos, comprimidos no recubiertos, comprimidos prensados, comprimidos compactados, comprimidos moldeados, comprimidos en capas, comprimidos de dos capas, comprimidos extruidos, comprimidos de múltiples partículas, comprimidos monolíticos y comprimidos matriciales. En realizaciones de ejemplo, la composición farmacéutica puede ser una forma farmacéutica sólida que comprende un comprimido.

En realizaciones en las que la forma farmacéutica sólida es un comprimido, el comprimido generalmente tiene una friabilidad no superior a aproximadamente el 1,0 %. En determinadas realizaciones, el comprimido puede tener una friabilidad inferior a aproximadamente el 1,0 %, inferior a aproximadamente el 0,5 %, inferior a aproximadamente el 0,3 %, inferior a aproximadamente el 0,2 %, inferior a aproximadamente el 0,1 %, inferior a aproximadamente el 0,05 % o inferior a aproximadamente el 0,01 %. En realizaciones de ejemplo, el comprimido tiene una friabilidad de cero.

(c) Propiedades de liberación *in vitro* de la composición

La composición farmacéutica de dosificación sólida divulgada en el presente documento se formula de manera que el PAF en la composición se libera durante un período prolongado de tiempo. Por ejemplo, la cantidad total de PAF en la composición farmacéutica puede liberarse durante un período de aproximadamente 6 horas, durante un período de aproximadamente 12 horas, durante un período de aproximadamente 18 horas o durante un período de aproximadamente 24 horas. En realizaciones de ejemplo, la cantidad total del PAF en la composición farmacéutica puede liberarse de aproximadamente a las 8 horas a aproximadamente a las 12 horas.

La disolución *in vitro* del PAF a partir de la composición farmacéutica de dosificación sólida divulgada en el presente documento puede medirse usando un procedimiento aprobado por la USP. Por ejemplo, la disolución puede medirse usando un aparato de paletas de Tipo 2 aprobado por la USP, a una velocidad de paleta de 50 rpm o 100 rpm y una temperatura constante de 37 ± 0,5 ºC. El ensayo de disolución puede realizarse en presencia de 500 ml, 900 ml o 1.000 ml de un medio de disolución adecuado (por ejemplo, con un pH de 1,0 a 6,8). Los ejemplos no limitantes de medios de disolución adecuados incluyen agua, tampón de fosfato (pH 6,8), tampón de acetato (pH 4,5) y HCl 0,1 N.

En diversas realizaciones, la liberación *in vitro* del PAF de la composición farmacéutica es de manera que no se libera más de aproximadamente el 50 %, el 60 %, el 70 %, el 80 %, el 90 % o el 95 % del PAF en aproximadamente 6 horas. En realizaciones adicionales, no se libera más de aproximadamente el 80 % del PAF en aproximadamente 6 horas. En otra realización más, no se libera más de aproximadamente el 50 %, el 60 %, el 70 %, el 80 %, el 90 % o el 95 % del PAF en aproximadamente 8 horas.

(d) Propiedades disuasorias del abuso de la composición

Las composiciones farmacéuticas de dosificación sólidas divulgadas en el presente documento también tienen características disuasorias del abuso. La combinación de los plastómeros hidrófilos plastificados y los elastómeros hidrófilos plastificados transmite suficiente integridad mecánica (es decir, resistencia, dureza, elasticidad, etc.) a la composición, de manera que es resistente a la trituración, la molienda, el corte o la pulverización para formar un polvo que comprende partículas pequeñas. Adicionalmente, la composición comprende polímeros gelificantes de manera que la composición forme una mezcla viscosa o gel cuando esté en contacto con un pequeño volumen de un disolvente adecuado.

La integridad mecánica de la composición farmacéutica de dosificación sólida puede evaluarse midiendo la distribución del tamaño de partícula después de triturar, moler o pulverizar la composición en un aparato adecuado durante un período de tiempo específico. La composición puede triturarse, molerse o pulverizarse en una trituradora de píldoras, un molino de comprimidos, un molino de bolas, un comolino, un molino de alta cizalla, un molinillo de café, una licuadora, un martillo u otro aparato para reducir el tamaño de las partículas. En diversas realizaciones en las que la composición se somete a 12 minutos de trituración o molienda para formar partículas, más del 20 %, el 30 %, el 40 %, el 50 %, el 60 %, el 70 %, el 80 %, el 90 % o el 95 % de las partículas pueden tener un diámetro promedio de al menos aproximadamente 250 micrómetros. En otras realizaciones, en las que la composición se somete a 12 minutos de trituración o molienda para formar partículas, más del 20 %, 30 %, el 40 %, el 50 %, el 60 %, el 70 %, el 80 %, el 90 % o el 95 % de las partículas puede tener un diámetro promedio de al menos aproximadamente 500 micrómetros. Debido a que la composición farmacéutica divulgada en el presente documento es resistente a la formación de un polvo fino, disuade del abuso por inhalación.

Como alternativa, puede accederse a la integridad mecánica de la composición farmacéutica midiendo el punto de ruptura o la resistencia a la ruptura de la composición de dosificación sólida. La resistencia a la ruptura se refiere a la cantidad de fuerza aplicada necesaria para comprometer la integridad de la forma farmacéutica sólida. El punto de ruptura puede determinarse a partir de un perfil de fuerza de la composición. El perfil de fuerza es un gráfico de fuerza frente a la distancia de compresión en el que los cambios en el grosor de la forma farmacéutica sólida se representan en función del aumento de la fuerza aplicada a la forma farmacéutica sólida (Haslam et al., *Int. J. Pharmaceut*., 1998, 173: 233-242). El perfil de fuerza puede generarse usando un modelo de Analizador de textura TA.XT. Plus (Texture Technologies Corp.), un Instron Universal Tester (Instron Engineering Corp.) u otro instrumento adecuado. La fuerza se aplica diametralmente a la forma farmacéutica sólida y se registra la distancia de

compresión. El punto de ruptura se muestra a sí mismo como el punto en el gráfico del perfil de fuerza al que la línea ascendente se estabiliza o desciende en respuesta a la aplicación de fuerza creciente (véase la FIG. 3). El punto de ruptura puede expresarse como fuerza por distancia de compresión.

Otro método para determinar el punto de ruptura (o la resistencia a la ruptura) utiliza aparatos de medición de dureza convencionales bien conocidos en la técnica. Los modelos apropiados incluyen, sin limitación, el Dr. Schleuniger® modelo 8M (Pharmatron Inc.), Varian modelo VK200 (Varian Medical Systems Inc.) o Sotax HT1 (Sotax Corp.). En este análisis, cuando se compromete la integridad de la forma farmacéutica, el instrumento dejará de comprimir y notificará la fuerza entregada a la forma farmacéutica en la resistencia a la ruptura. En general, la composición farmacéutica divulgada en el presente documento tiene una resistencia a la ruptura de menos de aproximadamente 500 Newtons (N). En diversas realizaciones, la resistencia a la ruptura de la composición farmacéutica es inferior a aproximadamente 400 N, inferior a aproximadamente 350 N, inferior a aproximadamente 300 N, inferior a aproximadamente 250 N o inferior a aproximadamente 200 N. A medida que se aplica fuerza adicional más allá del punto de ruptura, la composición continúa aplanándose o deformándose, lo que es indicativo de deformación plástica.

Una propiedad adicional disuasoria del abuso es que la composición farmacéutica, ya sea entera, aplanada o rota en partículas grandes, forma una mezcla viscosa o gel cuando entra en contacto con un pequeño volumen de un disolvente adecuado. El volumen del disolvente adecuado puede variar entre aproximadamente 1 ml y aproximadamente 10 ml. Por ejemplo, el volumen puede ser de aproximadamente 2 ml, aproximadamente 3 ml, aproximadamente 4 ml, aproximadamente 5 ml, aproximadamente 6 ml, aproximadamente 7 ml, aproximadamente 8 ml, aproximadamente 9 ml o aproximadamente 10 ml. Los disolventes adecuados incluyen agua, alcoholes tales como etanol, ácidos tales como ácido acético, zumo de frutas y mezclas de cualquiera de los anteriores. El gel resultante tiene una alta viscosidad que evita la separación del principio activo del gel viscoso, proporciona una disuasión visual del abuso por inyección e impide que la mezcla gelificada se extraiga a través de una aguja de inyección. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento proporcionan disuasión del abuso por la extracción del PAF y la consiguiente inyección de la mezcla extraída.

(e) Realizaciones de ejemplo

En una realización de ejemplo, el plastómero hidrófilo comprende hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y óxido de polietileno y está presente en una cantidad que varía de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 80 % en peso de la composición; el elastómero hidrófilo es un carbómero presente en una cantidad que varía de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 10 % en peso de la composición; el plastificante delicuescente comprende ácido cítrico y sorbitol y está presente en una cantidad que varía de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 30 % en peso de la composición; el lubricante opcional es estearato de magnesio; el PAF se elige entre oxicodona, oximorfona, hidrocodona, hidromorfona, codeína y morfina; y la composición es una forma farmacéutica sólida.

(II) Proceso para preparar composiciones farmacéuticas de dosificación sólidas

Otro aspecto de la divulgación abarca un proceso para preparar una forma farmacéutica sólida de la composición farmacéutica divulgada en el presente documento. El proceso comprende: (a) formar una mezcla que comprende al menos un plastómero hidrófilo como se ha definido anteriormente, al menos un elastómero hidrófilo como se ha definido anteriormente y al menos un plastificante delicuescente como se ha definido anteriormente, donde la mezcla es un polvo, un granulado o una unidad de dosificación sólida; (b) humedecer la mezcla de (a) para formar un polvo humedecido, un granulado humedecido o una unidad de dosificación sólida humedecida; (c) conformar opcionalmente el polvo humedecido o el granulado humedecido en una unidad de dosificación sólida tratada; (d) opcionalmente recubrir la unidad de dosificación sólida humedecida de (b) o la unidad de dosificación sólida tratada de (c) para formar una unidad de dosificación sólida recubierta; y (e) calentar la unidad de dosificación sólida humedecida de (b), la unidad de dosificación sólida tratada de (c) o la unidad de dosificación sólida recubierta de (d) para formar la forma farmacéutica sólida.

(a) Formación de la mezcla

La primera etapa del proceso comprende formar una mezcla que comprende al menos un plastómero hidrófilo como se ha definido anteriormente, al menos un elastómero hidrófilo como se ha definido anteriormente y al menos un plastificante delicuescente como se ha definido anteriormente, que se han detallado anteriormente en las secciones (I)(a)(i)-(iii), respectivamente. En algunas realizaciones, la mezcla puede comprender adicionalmente al menos un PAF y/o al menos un agente modificador, como se ha detallado anteriormente en las secciones (i)(a)(v) y (iv), respectivamente.

La mezcla puede ser un polvo, un granulado o una unidad de dosificación sólida. Como se ha mencionado anteriormente en la sección (I)(b), las unidades de dosificación sólidas adecuadas incluyen comprimidos, compactos, gránulos, comprimidos, píldoras y cápsulas. En algunas realizaciones, los componentes de la mezcla pueden mezclarse, compactarse con rodillo, molerse y/o granularse, formando de este modo una mezcla o un granulado.

Todos estos procedimientos son bien conocidos en la técnica. En otras realizaciones, la mezcla o granulado puede conformarse en una unidad de dosificación sólida usando técnicas bien conocidas en la técnica.

(b) Humidificación de la mezcla

El proceso comprende adicionalmente la humidificación de la mezcla de (a) para formar un polvo humedecido, un granulado humedecido o una unidad de dosificación sólida humedecida. Durante esta etapa del proceso, la presión parcial del vapor de agua en la atmósfera supera la presión parcial de vapor de agua del plastificante delicuescente, de manera que el plastificante delicuescente absorbe la humedad de la atmósfera y forma una solución saturada. Como consecuencia, la movilidad del plastificante aumenta de manera que puede incorporarse en el plastómero y el elastómero hidrófilos, plastificando de este modo el plastómero y el elastómero hidrófilos. Como se detalla a continuación en el Ejemplo 5, la etapa de humidificación aumenta la integridad mecánica de la forma farmacéutica sólida y, en consecuencia, aumenta la disuasión del abuso de la forma farmacéutica sólida de la composición farmacéutica.

La temperatura y la humedad relativa a la que se produce la etapa de humidificación puede variar y variará dependiendo principalmente de la identidad del plastificante delicuescente. Cada plastificante delicuescente absorbe la humedad a un nivel o intervalo particular de humedad relativa. Por ejemplo, el ácido cítrico absorbe la humedad a una humedad relativa de aproximadamente el 75 % a 25 ºC y el sorbitol absorbe la humedad a una humedad relativa de aproximadamente el 69 % a aproximadamente el 91 % a 25 ºC.

En diversas realizaciones, la etapa de humidificación puede ocurrir a una humedad relativa que varía entre aproximadamente el 40 % y aproximadamente el 100 % a 25ºC. En algunas realizaciones, la humedad relativa puede variar de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 50 % a 25 ºC, de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 60 % a 25 ºC, de aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 70 % a 25 ºC, de aproximadamente el 70 % a aproximadamente el 80 % a 25 ºC, de aproximadamente el 80 % a aproximadamente el 90 % a 25 ºC o de aproximadamente el 90 % a aproximadamente el 100 % a 25 ºC. En realizaciones de ejemplo, la humedad relativa durante la etapa de humidificación puede variar de aproximadamente el 65 % a aproximadamente el 85 % a 25ºC.

La temperatura de la etapa de humidificación también puede variar. En general, la etapa de humidificación puede ocurrir a una temperatura que varía entre aproximadamente 5 ºC y aproximadamente 90 ºC. En determinadas realizaciones, la temperatura de la etapa de humidificación puede variar de aproximadamente 5 ºC a aproximadamente 15 ºC, de aproximadamente 15 ºC a aproximadamente 30 ºC, de aproximadamente 30 ºC a aproximadamente 60 ºC o de aproximadamente 60 ºC C a unos 90 ºC. En realizaciones de ejemplo, la temperatura de la etapa de humidificación puede variar de aproximadamente 30 ºC a aproximadamente 50 ºC.

La duración de la etapa de humidificación puede variar y variará dependiendo de los componentes de la composición farmacéutica y de las condiciones de humidificación. En general, la duración de la etapa de humidificación puede variar de varios minutos a varias horas. Por ejemplo, la duración de la etapa de humidificación puede variar de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 1 hora, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 2 horas o de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 5 horas. En una realización de ejemplo, la duración de la etapa de humidificación puede ser de aproximadamente 2 horas.

La forma farmacéutica en polvo, granulada o sólida puede humedecerse en una unidad de recubrimiento de paila, un horno, un humectador, una cámara de humidificación, un mezclador en V, u otro aparato adecuado conocido en la técnica.

La unidad de dosificación sólida humedecida puede secarse antes de la etapa de recubrimiento opcional (d). La temperatura de la etapa de secado puede variar. En general, la etapa de secado puede producirse a una temperatura que varía entre aproximadamente 5 ºC y aproximadamente 90 ºC. En determinadas realizaciones, la temperatura de la etapa de secado opcional puede variar de aproximadamente 5 ºC a aproximadamente 15 ºC, de aproximadamente 15 ºC a aproximadamente 30 ºC, de aproximadamente 30 ºC a aproximadamente 60 ºC o de aproximadamente 60 ºC a aproximadamente 90 ºC. En realizaciones de ejemplo, la temperatura de la etapa de secado puede variar de aproximadamente 30 ºC a aproximadamente 50 ºC. El uso opcional de nitrógeno o las técnicas de secado asistido por vacío disminuirán los requisitos de temperatura y tiempo necesarios para efectuar el secado y se supone que se incluyen en el cuerpo de este trabajo como algo obvio para alguien versado en la técnica.

La duración de la etapa de secado puede variar y dependerá de los componentes de la composición farmacéutica y las condiciones de humidificación. En general, la duración de la etapa de secado puede variar de varios minutos a varias horas. Por ejemplo, la duración de la etapa de secado puede variar de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 1 hora, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 2 horas o de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 5 horas. En una realización de ejemplo, la duración de la etapa de humidificación puede ser de aproximadamente 2 horas.

(c) Formación opcional de una unidad de dosificación sólida

En realizaciones en las que la mezcla de la etapa (a) comprende un polvo o un granulado, el polvo humedecido o el granulado humedecido formados durante la etapa (b) pueden mezclarse opcionalmente con al menos un PAF y/o al menos un agente modificador y conformarse en una unidad de dosificación sólida tratada usando procedimientos bien conocidos en la técnica.

(d) Recubrimiento opcional de la unidad de dosificación sólida

El proceso comprende adicionalmente una etapa opcional en la que la unidad de dosificación sólida humedecida de la etapa (b) o la unidad de dosificación sólida tratada de la etapa (c) se recubre con un recubrimiento pelicular para formar una forma farmacéutica sólida recubierta. Se han detallado anteriormente ejemplos de recubrimientos peliculares adecuados en la sección (I)(a)(vii). La etapa de recubrimiento opcional evita la aglomeración o la adherencia entre las formas farmacéuticas sólidas individuales y la adherencia entre las formas farmacéuticas sólidas y el equipo. El recubrimiento pelicular puede aplicarse como recubrimiento mediante pulverización sobre la forma farmacéutica sólida. El sistema de recubrimiento por pulverización puede ser un sistema de recubrimiento por pulverización inferior, un sistema de recubrimiento por pulverización superior, un sistema de recubrimiento por pulverización tangencial, un sistema de recubrimiento en bandeja u otro sistema de recubrimiento adecuado.

(e) Calentamiento de la unidad de dosificación sólida

La etapa final del proceso comprende calentar la unidad de dosificación sólida humedecida de la etapa (b), la unidad de dosificación sólida tratada de la etapa (c) o la unidad de dosificación sólida recubierta de la etapa (d) para formar el sólido. forma farmacéutica. Esta etapa de calentamiento cura esencialmente el plastómero hidrófilo en la matriz de unidad de dosificación sólida que tiene una temperatura de reblandecimiento inferior a la temperatura seleccionada. La etapa de calentamiento también puede retirar el exceso de humedad de la unidad de dosificación conservada de la etapa de humidificación. La forma farmacéutica sólida preparada mediante el proceso divulgado en el presente documento tiene suficiente integridad mecánica, de manera que es resistente a la trituración, al corte, a la molienda, a la pulverización u otros medios de manipulación.

En general, la etapa de calentamiento se produce a una temperatura superior a aproximadamente 50 ºC. Por ejemplo, las unidades de dosificación sólidas humedecidas o tratadas pueden calentarse a una temperatura superior a aproximadamente 50 ºC, superior a aproximadamente 60 ºC, superior a aproximadamente 70 ºC, superior a aproximadamente 80 ºC, superior a aproximadamente 90 ºC o superior a aproximadamente 100 ºC. En realizaciones de ejemplo, la temperatura de la etapa de calentamiento puede variar de aproximadamente 60 ºC a aproximadamente 90 ºC.

La duración de la etapa de calentamiento puede variar y variará dependiendo de los componentes de la composición farmacéutica. La duración de la etapa de calentamiento puede variar entre aproximadamente 10 minutos y aproximadamente 10 horas. En general, cuanto más alta es la temperatura, más corta es la duración del tiempo. Por ejemplo, la unidad de dosificación sólida puede calentarse a una temperatura de aproximadamente 80 ºC durante aproximadamente 3 horas o la unidad de dosificación sólida puede calentarse a una temperatura de aproximadamente 90 ºC durante aproximadamente 1 hora.

(f) Iteraciones del proceso

Las personas expertas en la técnica apreciarán que pueden introducirse diferentes componentes de la composición farmacéutica en diversos puntos durante el proceso para preparar una forma farmacéutica sólida de la composición farmacéutica. La Tabla A enumera ejemplos no limitantes de diversas iteraciones del proceso.

TABLA A
Posibles iteraciones

n.º	Detalles del proceso *
7	granular d + f + b + c → añadir e → formar comprimido → humedecer → (recubrimiento opcional) → calentar
8	granular d + f + b + c + e → formar comprimido → humedecer → (recubrimiento opcional) → calentar
9	granular d + f + b + c → humedecer → añadir e → formar comprimido → (recubrimiento opcional) → calentar
10	mezclar d + f + b + c + e → formar comprimido → humedecer → (recubrimiento opcional) → calentar
11	mezclad + f + b + c + e → humedecer → formar comprimido → (recubrimiento opcional) → calentar
12	mezcla d + f + b + c → humedecer → añadir e → formar comprimido → (recubrimiento opcional) → calentar

* a = mezcla coprocesada de sorbitol y glicerol
b = plastómero hidrófilo
c = elastómero hidrófilo

TABLA A Posibles iteraciones	
n.º	**Detalles del proceso ***
d = ácido cítrico e = PAF f = sorbitol	

Definiciones

Los compuestos útiles en las composiciones y los métodos incluyen aquellos descritos en el presente documento en cualquiera de sus formas farmacéuticamente aceptables, incluyendo isómeros tales como diastereómeros y enantiómeros, sales, solvatos y polimorfos, así como mezclas racémicas e isómeros puros de los compuestos descritos en el presente documento, cuando sea aplicable.

Cuando se introducen elementos de la presente invención o las realizaciones preferidas de los mismos, los artículos "un", "una", "y" y "dicho" tienen por objeto significar que existe uno o más de los elementos. Las expresiones "que comprende", "que incluye" y "que tiene" tienen la intención de ser inclusivos y significan que puede haber elementos adicionales distintos a los elementos enumerados.

El término "aproximadamente", en particular en referencia a una cantidad dada, pretende abarcar desviaciones de más o menos el cinco por ciento.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar realizaciones preferidas de la invención. Los expertos en la materia deberían apreciar que las técnicas divulgadas en los ejemplos representan técnicas que los inventores descubrieron que funcionar bien en la práctica de la invención.

Ejemplo 1: Preparación del prototipo n.º 1.

Se preparó un primer prototipo de la formulación disuasoria del abuso (FDA) de liberación prolongada (LP) divulgada en el que el plastificante comprendía una combinación de ácido cítrico y una mezcla coprocesada de sorbitol y glicerol. El plastificante coprocesado (90 % de sorbitol/10 % de glicerol) se preparó pulverizando una solución de 30 % de glicerol/70 % de alcohol isopropílico sobre polvo de sorbitol usando una unidad de recubrimiento de lecho fluido adecuada o un mezclador planetario de baja cizalla. Una mezcla que comprende hidroxipropilcelulosa de alto peso molecular (25-35 % p/p), carbómero (2-4 % p/p), ácido cítrico (1-10 % p/p), sorbitol/glicerol coprocesado (10-20 % p/p) se compactó con rodillos a un espesor de cinta apropiado. Las cintas se molieron a un tamaño de partícula apropiado, que después se mezclaron en seco con hidroxipropilmetilcelulosa (1-10 % p/p), óxido de polietileno (15-25 % p/p) y clorhidrato de oxicodona (40 mg). La mezcla se lubricó con estearato de Mg (1 % p/p) y la mezcla lubricada se compactó en comprimidos usando una prensa automática. Los comprimidos se humedecieron en una recubridora de paila con vapor limpio durante 2 horas a 45 ºC y una humedad relativa de entre el 65 % y el 99 %, se curaron en la recubridora de paila a 80 ºC durante 3 horas y después se recubrieron con un recubrimiento de aspecto no funcional.

Ejemplo 2: Preparación del prototipo n.º 2.

Se preparó un segundo prototipo de la formulación disuasoria del abuso y de liberación prolongada donde el plastificante comprendía una combinación de ácido cítrico y sorbitol. Una mezcla que comprendía hidroxipropilcelulosa de alto peso molecular (25-35 % p/p), carbómero (2-4 % p/p), ácido cítrico (5-15 % p/p), sorbitol (1-10 % p/p) se compactó con rodillos al grosor de cinta apropiado. Las cintas se molieron al tamaño de partícula apropiado, que después se mezclaron en seco con hidroxipropilmetilcelulosa (1-10 % p/p), óxido de polietileno (15-25 % p/p) y clorhidrato de oxicodona (40 mg). La mezcla se lubricó con estearato de Mg (1 % p/p) y la mezcla lubricada se compactó en comprimidos usando una prensa automática. Los comprimidos se humedecieron en una recubridora de paila con vapor limpio durante 2 horas a 45 ºC y una humedad relativa de entre el 65 % y el 99 %, se curaron en recubridora de paila a 80 ºC durante 3 horas y después se recubrieron con un recubrimiento de aspecto no funcional.

Ejemplo 3: Liberación in vitro de oxicodona a partir de los prototipos n.º 1 y n.º 2.

La disolución *in vitro* de oxicodona de los prototipos n.º 1 y n.º 2 se midió en 900 ml de tampón de fosfato (pH 6,8) o HCl 0,1 N usando un aparato de paletas USP de tipo 2 con una velocidad de paletas de 50 rpm y una temperatura constante de 37 ºC. En algunos casos, los comprimidos (n = 3) se colocaron en plomadas para evitar la flotación. Las muestras se retiraron en diversos puntos temporales de 0,5 a 12 horas y se analizaron mediante HPLC para determinar el clorhidrato de oxicodona. La **FIG. 1** presenta los perfiles de disolución de los prototipos n.º 1 y n.º 2, así como los de una formulación oxicodona de FDA y de LP de referencia (40 mg) y una formulación de oxicodona F

no DA y de LP de referencia (40 mg). La liberación de oxicodona a partir de las preparaciones prototípicas se produjo durante un período prolongado de tiempo (véase la Tabla 1). Por ejemplo, no se liberó más de aproximadamente el 80 % de oxicodona en aproximadamente 4 horas y no se liberó más de aproximadamente el 90 % de oxicodona en aproximadamente 6 horas.

Tabla 1
Liberación in vitro de oxicodona

Tiempo (h)	Prototipo n.º 1 (% medio)	Prototipo n.º 2 (% medio)	FDA y de LP de referencia (% medio)	F no DA y de LP de referencia (% medio)
0,5	25,1	25,5	18,03	23,77
1	36,0	36,7	28,80	37,55
2	51,2	52,1	45,42	57,28
4	71,6	72,0	70,24	82,65
6	86,3	85,1	85,92	96,27
8	94,4	92,5	94,25	102,24
10	98,1	96,4	98,13	104,26
12	99,7	97,9	99,98	105,19

Ejemplo 4: Propiedades físicas de las formulaciones prototípicas

Las propiedades disuasorias del abuso de los prototipos n.º 1 y n.º 2 se compararon con las de la formulación de oxicodona de FDA y de LP de referencia y formulación de oxicodona F no DA y de LP de referencia. Para esto, cada comprimido se aplanó en un dispositivo de medición de dureza, el comprimido aplanada se retorció para formar una "mariposa" y el comprimido con en forma de mantequilla se molió en un molino IKA 10A a intervalos de 1 minuto durante hasta un total de 15 minutos. En los puntos temporales relevantes, el comprimido molido se analizó para determinar la distribución del tamaño de partícula usando un Sonic Sifter con un tamaño de malla del tamiz de 35 mallas (500 micrómetros), 60 mallas (250 micrómetros) y 120 mallas (125 micrómetros).

La Tabla 2 presenta el porcentaje de partículas retenidas en cada tamiz o que pasaron a través del tamiz de malla 120 para cada muestra después de 12 minutos de molienda. Para ambos prototipos n.º 1 y n.º 2, más del 80 % de las partículas tenían un diámetro promedio de más de 500 micrómetros, mientras que, para ambas formulaciones de referencia, menos del 10 % de las partículas tenían un diámetro promedio de más de 500 micrómetros.

TABLA 2
Distribución del tamaño de partícula después de 12 minutos de molienda

Muestra	Malla 35 (> 500 micrómetros) (% retenido)	Malla 60 (> 250 micrómetros) (% retenido)	Malla 120 (> 125 micrómetros) (% retenido)	Malla < 120 (< 500 micrómetros) (% que pasó a través)
Prototipo n.º 1	89,05	96,02	96,02	0
Prototipo n.º 2	84,58	94,03	97,01	0
FDA y de LP de referencia	6,8	41,5	89,0	14,4
F no DA y de LP de referencia	1,2	3,5	17,4	82,6

La **FIG. 2** presenta el porcentaje de partículas retenidas en la malla de tamiz 60 a medida que el tiempo de molienda aumentó de 1 minuto a 15 minutos para el prototipo n.º 2 y las dos formulaciones de referencia. Incluso después de 15 minutos de molienda, casi el 90 % de las partículas derivadas del prototipo n.º 2 tenían un diámetro promedio de más de 250 micrómetros, mientras que solo aproximadamente el 30 % de las partículas derivadas de la FDA y de LP referencia tenía tamaños de partículas superiores a 250 micrómetros..

Ejemplo 5: Efecto de la humidificación de las formulaciones prototípicas

La etapa de humidificación es un evento transformador en la preparación de las formulaciones divulgadas en el presente documento. En esta etapa, los plastificantes delicuescentes adsorben agua hasta el punto de formar una solución saturada (total o parcialmente) y aumentan la movilidad. Esto permite una plastificación suficiente de los polímeros objetivo en estado de mezcla, granulado o comprimido. Para investigar el efecto de la humidificación, se examinaron las propiedades físicas de los prototipos n.º 1 y n.º 2 después de prepararlos: 1) sin etapas de humidificación y curado; 2) con una etapa de curado, pero sin etapa de humidificación; y 3) con etapas tanto de humidificación como de curado. Las propiedades físicas de cada comprimido se midieron aplanando el comprimido

en un medidor de dureza, midiendo el espesor del comprimido aplanado, conformando como mariposa el comprimido aplanado y moliendo el comprimido en forma de mariposa como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 4.

Como se muestra en la Tabla 3, la dureza de los comprimidos aumentó de menos de aproximadamente 25 kp (250 N) a más de aproximadamente 85 kp (850 N) cuando se incorporó la humidificación en el proceso de fabricación.

TABLA 3
Efecto de la humidificación sobre las propiedades de resistencia a la manipulación

Prototipo	Medidor de dureza		Evaluación física (% retenido)		
	Dureza (kp)	Espesor (mm)	Malla 35 (> 500 micrómetros)	Malla 60 (> 250 micrómetros)	Malla 120 (> 125 micrómetros)
1 *	6,2	Se rompió en	5,21	16,67	44,27
		2 trozos			
1 **	7,8	7,35	72,68	90,21	95,88
1 ***	85,5	3,04	89,05	96,02	96,02
2 *	12,5	Se rompió en 2 trozos	6,32	23,56	61,49
2 **	23,8	5,91	88,72	95,38	95,90
2 ***	85,5	3,46	84,58	94,03	97,01

* = "Tal como está" (Sin humidificación, sin curado)
** = Curado solo (Sin humidificación)
*** = Humidificado y curado

Ejemplo 6: Capacidad de aplicación con jeringuilla de la formulación prototípica

La combinación de plastómeros plastificados y elastómeros hidrófilos en la composición farmacéutica divulgada en el presente documento proporcionan propiedades disuasorias del abuso. Como se ha demostrado anteriormente en los Ejemplos 4 y 5, cuando se plastifica adecuadamente, la formulación prototípica tiene suficiente dureza y resistencia a la tracción, de manera que es resistente a la trituración, la molienda, el corte o la pulverización para formar un polvo que comprenda partículas pequeñas. Adicionalmente, la formulación comprende polímeros gelificantes que forman una mezcla viscosa o gel cuando entran en contacto con un pequeño volumen de un disolvente adecuado.

Para medir la capacidad de aplicación con jeringuilla, los comprimidos molidos se hidrataron en 5 ml de agua mientras se agitaban durante 1 minuto, 3 minutos o 5 minutos. Se utilizó una jeringuilla de 1 ml con una aguja de calibre 27 conectada a un instrumento apropiado para medir la fuerza (analizador de textura) para absorber la muestra hacia el interior del cuerpo de la jeringuilla. La cantidad de solución aspirada en la aguja se registró y después se analizó mediante HPLC para determinar el contenido de HCl de oxicodona. Los resultados para la formulación prototípica, la formulación de oxicodona de FDA y de LP de referencia, la formulación de oxicodona no FDA y de LP de referencia se muestran en la Tabla 4. Se detectó muy poca oxicodona en las mezclas derivadas de la formulación prototipo.

Tabla 4
Capacidad de jeringuilla

Muestra	Volumen recuperado (ml)			HCl de oxicodona recuperado (mg)		
	1 min	3 min	5 min	1 min	3 min	5 min
Prototipo Formulación	1	0,66	0,46	0,13	0,17	0,05
LP de referencia, FDA	1	0,65	0,4	1,74	1,58	0,72 0,72
LP de referencia, F no DA	0,05	0,1	0,02	2,53	1,38	1,2

Otro método para someter a ensayo la inyectabilidad de una composición farmacéutica es determinar la cantidad de fármaco libremente soluble presente en pequeños volúmenes, independientemente del atrapamiento del polímero. En este ensayo, se hidrataron comprimidos enteros o comprimidos cortados en 16 trozos con 2 ml, 5 ml o 10 ml de agua y la mezcla se agitó durante 5 minutos, 10 minutos o 30 minutos. Después, la solución se cargó nuevamente en una jeringuilla rellena con -225 mg de algodón en la punta de la jeringuilla y se expulsó para simular métodos de filtrado comunes. La solución expulsada (independientemente de la viscosidad) se analizó para determinar el contenido de oxicodona. Los resultados para la formulación prototípica, la formulación de oxicodona de FDA y de LP de referencia, la formulación de oxicodona F no DA y de LP se muestran en las Tablas 5, 6 y 7.

Tabla 5 % de oxicodona extraída en 2 ml de agua				
Muestra	Tipo de comprimido	Tiempo de agitación		
		5 min	10 min	30 min
Formulación prototípica	Comprimido entero	6,3	8,2	12,7
	Cortado en 4 trozos	9,7	12,8	16,8
FDA y de LP de referencia	Comprimido entero	4	4,8	7,9
	Cortado en 4 trozos	5,7	7,2	10,6
F no DA y de LP de referencia	Comprimido entero	4,6	6,8	11,8
	Cortado en 4 trozos	8	12,3	13,4

Tabla 6 % de oxicodona extraída en 5 ml de agua				
Muestra	Tipo de comprimido	Tiempo de agitación		
		5 min	10 min	30 min
Formulación prototípica	Comprimido entero	8,9	14	32,7
	Cortado en 4 trozos	14,8	18,1	39,3
FDA y de LP de referencia	Comprimido entero	5	6,9	13,5
	Cortado en 4 trozos	7,9	13,3	23,8
F no DA y de LP de referencia	Comprimido entero	6,4	10,4	18,4
	Cortado en 4 trozos	12,7	17,8	33,2

Tabla 7 % de oxicodona extraída en 10 ml de agua				
Muestra	Tipo de comprimido	Tiempo de agitación		
		5 min	10 min	30 min
Formulación prototípica	Comprimido entero	9,3	14,7	32
	Cortado en 4 trozos	14,9	21,2	43,3
FDA y de LP de referencia	Comprimido entero	5,5	7,9	16,5
	Cortado en 4 trozos	8,3	10,6	28,1
F no DA y de LP de referencia	Comprimido entero	7,2	10,8	21,2
	Cortado en 4 trozos	12,8	21,9	36,7

Ejemplo 7: Preparación del prototipo n.º 3.

Se preparó un tercer prototipo de la formulación divulgada. Una mezcla que comprende hidroxipropilcelulosa de alto peso molecular (15-25 % p/p), hidroxipropilmetilcelulosa (5-15 % p/p), clorhidrato de oxicodona (10-80 mg) y estearato de magnesio (0,1-0,4 % p/p) se compactó con rodillos al espesor de cinta apropiado. Las cintas se molieron al tamaño de partícula apropiado, que después se mezclaron en seco con carbómero (1-4 % p/p), óxido de polietileno (20-50 % p/p), ácido cítrico (5-15 % p/p) y sorbitol (1-10 % p/p). La mezcla se lubricó con estearato de Mg (total del 1 % p/p en la formulación general) y la mezcla lubricada se compactó en comprimidos (250 mg) usando una prensa automatizada. Los comprimidos se humedecieron en una recubridora de paila con vapor limpio durante 2 horas a 30-50 ºC y con una humedad relativa del 65 % al 99 %, se secaron a 20-60 ºC durante 2 horas, se recubrieron y se curaron en una recubridora de paila a 80 ºC durante 3 horas.

Ejemplo 8: Perfil de fuerza del prototipo n.º 3

El punto de ruptura de los comprimidos preparados en el Ejemplo 7 se determinó utilizando un analizador de textura modelo TA.XT. Plus (Texture Technologies Corp.). Se aplicó fuerza diametralmente a cada comprimido y se registró la distancia de compresión. Como se muestra en la **FIG. 3**, cada comprimido presentó un punto de ruptura específico, que generalmente fue inferior a aproximadamente 300 N.

Ejemplo 9: Formulación de oximorfona

Se preparó un prototipo de la formulación divulgada usando HCl oximorfona como principio activo farmacéutico y se sometió a ensayo para determinar la disuasión del abuso. Una mezcla que comprende hidroxipropilcelulosa de alto peso molecular (15-25 % p/p), hidroxipropilmetilcelulosa (5-15 % p/p) y clorhidrato de oximorfona (5-40 mg), y estearato de Mg (0.1-0.4 % p/p)) se compactó con rodillos al espesor de cinta apropiado. Las cintas se molieron al

tamaño de partícula apropiado, que después se mezclaron en seco con carbómero (1-4 % p/p), óxido de polietileno (20-50 % p/p), ácido cítrico (5-15 % p/p) y sorbitol (1-10 % p/p). La mezcla se lubricó con estearato de Mg (total del 1 % p/p en la formulación global) y la mezcla lubricada se compactó en comprimidos usando una prensa automatizada. Los comprimidos se humedecieron en una recubridora de paila con vapor limpio durante 2 horas a 30-50 ºC y con una humedad relativa del 65 % al 99 %, se secaron a 20-60 ºC durante 2 horas, se recubrieron y se curaron en una recubridora de paila a 80 ºC durante 3 horas.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende al menos un principio activo farmacéutico (PAF) que tiene potencial de abuso o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al menos un plastómero hidrófilo que tiene un peso molecular de 20.000 Dalton a 2.000.000 Dalton, al menos un elastómero hidrófilo y al menos un plastificante delicuescente, donde el PAF es oxicodona, oximorfona, hidrocodona, hidromorfona, codeína o morfina; el plastómero hidrófilo es una combinación de hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y óxido de polietileno; el elastómero hidrófilo es un carbómero; y el plastificante delicuescente comprende ácido cítrico y sorbitol.

2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, donde la composición proporciona una liberación prolongada del PAF y tiene propiedades disuasorias del abuso.

3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde el plastómero hidrófilo está presente en una cantidad del 10 % al 90 % en peso de la composición farmacéutica.

4. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el elastómero hidrófilo está presente en una cantidad del 0,5 % al 40 % en peso de la composición farmacéutica.

5. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el plastificante delicuescente está presente en una cantidad del 2 % al 50 % en peso de la composición farmacéutica.

6. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la composición es una forma farmacéutica sólida y opcionalmente comprende un recubrimiento pelicular.

7. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde después de que la composición se muele durante 12 minutos para formar partículas, más del 30 % o más del 60 %, de las partículas tienen un diámetro medio superior a 250 micrómetros.

8. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el plastómero hidrófilo está presente en una cantidad del 50 % al 80 % en peso de la composición; el elastómero hidrófilo está presente en una cantidad del 0,5 % al 10 % en peso de la composición; y el plastificante delicuescente está presente en una cantidad del 10 % al 30 % en peso de la composición.

9. Un proceso para preparar la forma farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 6, comprendiendo el proceso:

a) formar una mezcla que comprende el PAF, el plastómero hidrófilo, el elastómero hidrófilo y el plastificante delicuescente, donde la mezcla es un polvo, un granulado o una unidad de dosificación sólida;
b) humidificación de la mezcla de (a) para formar un polvo humedecido, un granulado humedecido o una unidad de dosificación sólida humedecida;
c) opcionalmente conformar el polvo humedecido o el granulado humedecido de (b) en una unidad de dosificación sólida tratada;
d) opcionalmente recubrir la unidad de dosificación sólida humedecida de (b) o la unidad de dosificación sólida tratada de (c) para formar una unidad de dosificación sólida recubierta; y
e) calentar la unidad de dosificación sólida humedecida de (b), la unidad de dosificación sólida tratada de (c) o la unidad de dosificación sólida recubierta de (d) para formar la forma farmacéutica sólida.

10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9, donde la etapa de humidificación (b) se produce a una temperatura y a una humedad relativa de manera que el plastificante delicuescente experimente delicuescencia.

11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10, donde la humedad relativa a 25 ºC es del 40 % al 100 %.

12. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, donde la etapa de calentamiento (e) se produce a una temperatura superior a 50 ºC.

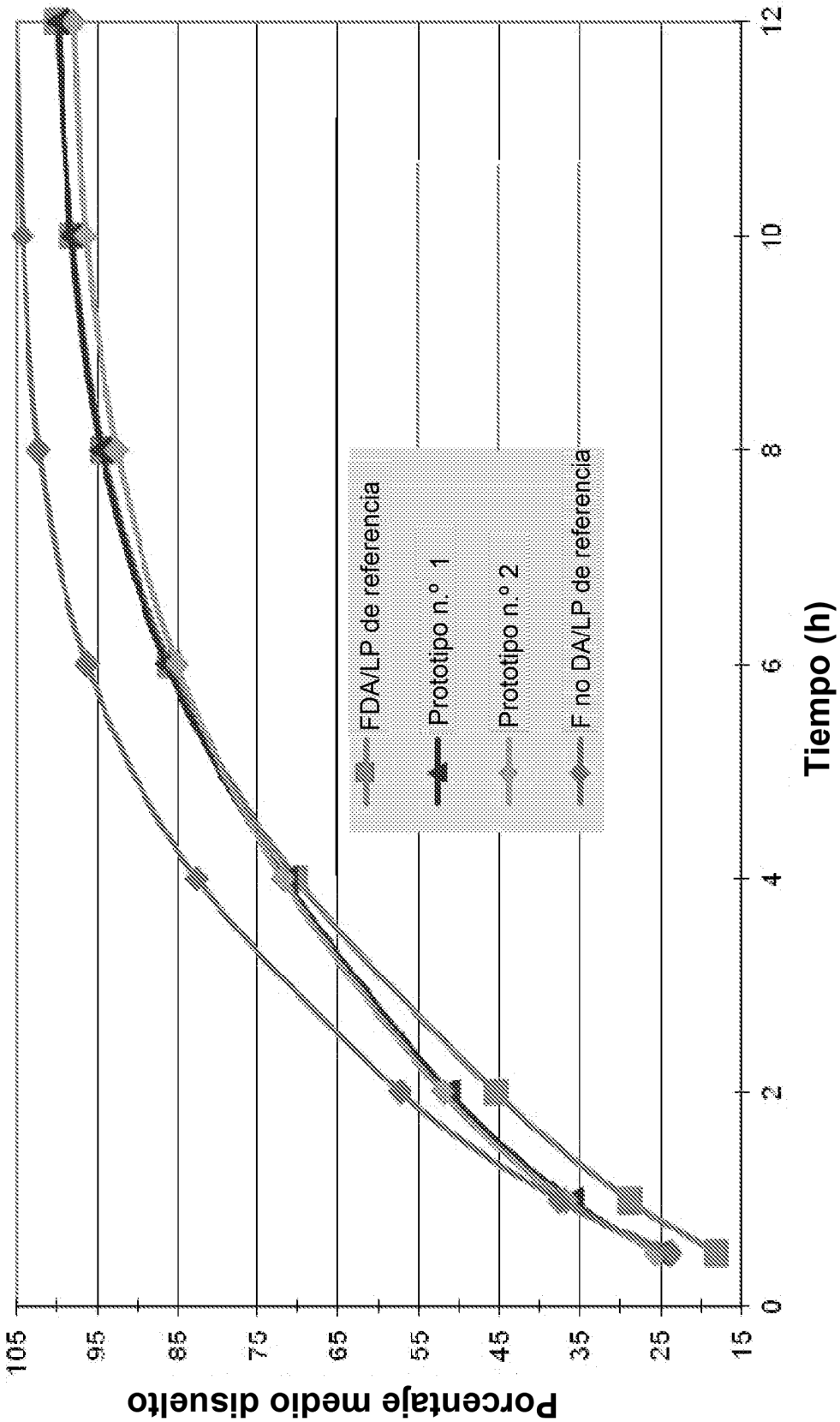
Porcentaje medio disuelto
105
95
85
75
65
55
45
35
25
15
0
2
4
6
8
10
12
Tiempo (h)
FDA/LP de referencia
Prototipo n.º 1
Prototipo n.º 2
F no DA/LP de referencia

FIG. 1

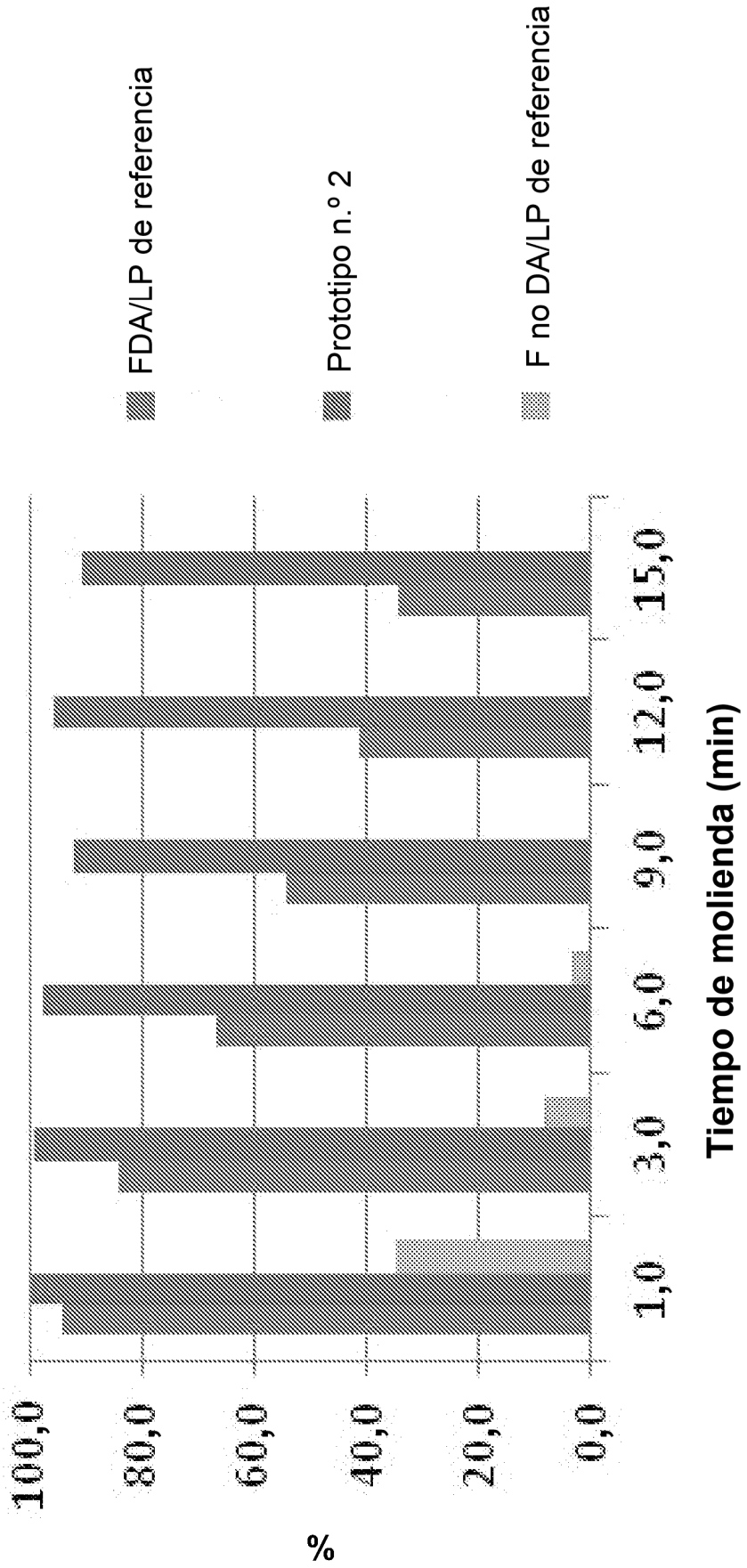
FDA/LP de referencia
Prototipo n.º 2
F no DA/LP de referencia
100,0
80,0
60,0
40,0
20,0
0,0
%
1,0
3,0
6,0
9,0
12,0
15,0
Tiempo de molienda (min)

FIG 2

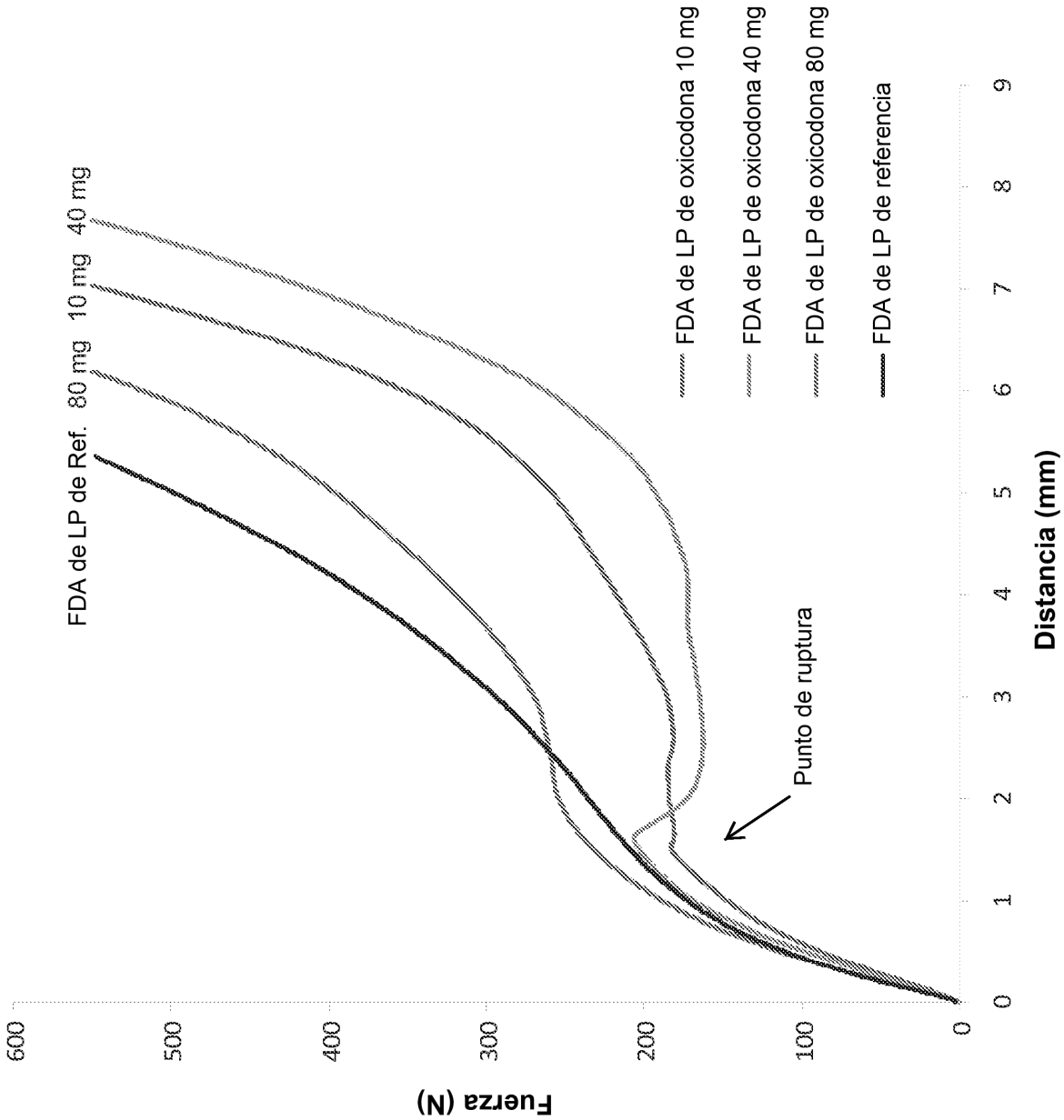
FDA de LP de Ref.
80 mg
10 mg
40 mg
FDA de LP de oxicodona 10 mg
FDA de LP de oxicodona 40 mg
FDA de LP de oxicodona 80 mg
FDA de LP de referencia
Punto de ruptura
Fuerza (N)
600
500
400
300
200
100
0
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
Distancia (mm)

FIG. 3