(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 699 806**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 9/46 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.04.2013 PCT/US2013/037056**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **24.10.2013 WO13158814**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.04.2013 E 13719672 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2018 EP 2838516**

(54) Título: **Composiciones farmacéuticas, disuasivas del abuso, de liberación inmediata**

(30) Prioridad:

18.04.2012 US 201261625926 P
15.03.2013 US 201361792478 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.02.2019

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

RAMAN, SIVA, N.;
PARK, JAE HAN;
DIEZI, THOMAS, A.;
HERMAN, CLIFFORD, J.;
BATTU, SUNIL, K. y
BURGE, ERIC, A.

(74) Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 699 806 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, disuasivas del abuso, de liberación inmediata

Campo de la invención

La presente divulgación se refiere de forma general a composiciones farmacéuticas que proporcionan liberación inmediata de los principios activos y tienen propiedades de disuasión de abuso.

Antecedentes de la invención

El abuso de fármacos de prescripción (en particular opioides) se ha convertido en un grave problema social. Dicho abuso supone una enorme carga económica para la sociedad debido a los mayores costes sanitarios, en puestos de trabajo y en justicia criminal. Las personas adictas intentan por lo general varias rutas de administración. Por ejemplo, la forma farmacéutica oral sólida puede triturarse o pulverizarse para formar un polvo que se administra por vía intranasal (es decir, se inhalan) o se disuelve en un disolvente adecuado (p.ej., agua) y se administra parenteralmente (es decir, por inyección intravenosa).

Se han realizado tentativas para reducir el abuso de formas farmacéuticas sólidas opioides. Uno de los enfoques ha sido incluir en la forma farmacéutica un antagonista opioide que no es oralmente activo pero que bloquea sustancialmente los efectos analgésicos del opioide si alguien trata de disolver el opioide y administrarlo parenteralmente. Otro enfoque ha sido incluir polímeros de alto peso molecular que forman gel que confieren plasticidad a la forma farmacéutica haciendo que sea difícil triturarla y pulverizarla en un polvo. Estos polímeros de alto peso molecular, sin embargo, retardan la liberación del principio activo desde las formas farmacéuticas, haciendo que sean inadecuadas para formulaciones de liberación inmediata.

Por lo tanto, existe la necesidad de formas farmacéuticas solidas orales que proporcionen la liberación inmediata del principio activo y que sean además resistentes al abuso.

Sumario de la invención

Entre los distintos aspectos de la presente divulgación se incluye la provisión de una composición farmacéutica que comprende al menos un principio activo farmacéutico (PAF) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al menos un polímero hidrófilo de bajo peso molecular, al menos un polímero hidrófilo de alto peso molecular y un sistema efervescente. La composición farmacéutica proporciona liberación inmediata del PAF y es disuasiva del abuso.

Un aspecto más de la presente divulgación proporciona un proceso para preparar una forma farmacéutica sólida. El proceso comprende formar una mezcla que comprende al menos un polímero hidrófilo de bajo peso molecular, al menos un polímero hidrófilo de alto peso molecular y un sistema efervescente. El proceso comprende además conformar la mezcla en una unidad de dosis sólida y calentar la unidad de dosis sólida para producir la forma farmacéutica sólida.

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

Referencia a las figuras a color

La patente o expediente de solicitud contiene al menos un dibujo ejecutado a color. Las copias de dicha patente o publicación de solicitud de patente con dibujos a color serán proporcionadas por la Oficina previa solicitud y pago de la tasa necesaria.

Breve descripción de las figuras

FIG. 1 presenta imágenes MEB de partículas de ácido L-(+)-tartárico(**A**); partículas de ácido L-(+)-tartárico revestidas con Pluronic F127 (**B**); y partículas de ácido L-(+)-tartárico revestidas con Pluronic F127 mezcladas con talco (**C**).

FIG. 2 presenta la superficie de una partícula de ácido tartárico revestida con Pluronic F127 mezclada con talco. El mapeo elemental muestra que la mayor parte de la superficie está cubierta con talco, con una superficie revestida con Pluronic F127 visible limitada. El elemento carbono de Pluronic F127 se representa en rojo en el panel (**A**) o en morado en el panel (**B**).

Descripción detallada de la invención

La presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas y procesos para preparar composiciones de dosificación farmacéutica sólidas que proporcionan una rápida liberación de los principios activos y tienen

propiedades de disuasión de abuso. En particular, las composiciones farmacéuticas comprenden una combinación de polímeros hidrófilos de alto y bajo peso molecular y un sistema efervescente que comprende un componente ácido y un componente base. Se ha descubierto de manera inesperada que la combinación de polímeros hidrófilos de bajo y alto peso molecular y el sistema efervescente hace que las composiciones sean resistentes al triturado en polvos finos y/o la extracción con disolventes adecuados, al mismo tiempo que siguen proporcionando una liberación inmediata de los principios activos.

(I) Composiciones farmacéuticas

Un aspecto de la presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas de disuasión de abuso que proporcionan liberación inmediata del principio activo farmacéutico. 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 de disuasión de abuso de la composición.

(a) Componentes de la composición farmacéutica

Las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento comprenden al menos un principio activo farmacéutico (PAF) que puede inducir a un posible abuso o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de aproximadamente 20 % a aproximadamente 35 % en peso de al menos un polímero hidrófilo de bajo peso molecular que tiene un peso molecular promedio de no más de aproximadamente 200.000 Daltons, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 15 % en peso de al menos un polímero hidrófilo de alto peso molecular que tiene un peso molecular promedio de al menos aproximadamente 400.000 Daltons y de aproximadamente 50 % a aproximadamente 70 % en peso de un sistema efervescente. La combinación de polímeros hidrófilos de diferentes tamaños moleculares y el sistema efervescente produce una composición de disuasión del abuso y de liberación inmediata.

(i) Polímeros hidrófilos

Las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento comprenden polímeros hidrófilos de diferentes pesos moleculares. El término "polímero hidrófilo" se refiere a un polímero con afinidad para agua de tal modo que se absorbe y/o disuelve fácilmente en agua o una solución acuosa. Los polímeros hidrófilos pueden ser solubles en agua o una solución acuosa y/o hinchables en agua o una solución acuosa. Los polímeros que se hinchan en agua o una solución acuosa pueden denominarse polímeros gelificantes.

Existen diversos polímeros hidrófilos adecuados para su uso en las composiciones farmacéuticas. El polímero hidrófilo puede ser natural, semi-sintético o sintético. En algunas realizaciones, el polímero hidrófilo puede ser un poli(óxido de alquileno) como polióxido de etileno (PEO), poli(óxido de propileno), combinaciones de los mismos o copolímeros de los mismos. En otras realizaciones, el polímero hidrófilo puede ser un éter de celulosa, que es un derivado de celulosa en el que los átomos de hidrógeno de los grupos hidroxilo están sustituidos por grupos alquilo. Entre los ejemplos no exhaustivos de éteres de celulosa adecuados se incluyen hidroxipropil celulosa (HPC), hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), carboximetil celulosa (CMC), metil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxietilmetil celulosa y similares. En otras realizaciones más, el polímero hidrófilo puede ser un polialquilen glicol como polietilen glicol (PEG) (p.ej., PEG 1000, PEG 2000, PEG 4000, PEG 6000, PEG 8000, PEG 10.000, PEG 20.000, PEG 30.000), derivados de los mismos, combinaciones de los mismos y copolímeros de los mismos. En otras realizaciones, el polímero hidrófilo puede ser un poloxámero, que es un copolímero de tres bloques difuncional de óxido de etileno y poli(óxido de propileno) (disponible con los nombres comerciales KOLLIPHOR™ o PLURONIC®). Entre los poloxámeros disponibles se incluyen poloxámeros 101, 105, 108, 122, 123, 124, 181, 182, 183, 184, 185, 188, 212, 215, 217, 231, 234, 235, 237, 238, 282, 284, 288, 331, 333, 334, 335, 338, 401, 402, 403 y 407, donde los primeros dos dígitos multiplicados por 100 dan la masa molecular aproximada y el último dígito multiplicado por 10 da el porcentaje del contenido en poli(óxido de etileno). En una realización, el polímero hidrófilo puede ser poloxámero 407. En otras realizaciones más, el polímero hidrófilo puede ser un polisacárido. Entre los polisacáridos adecuados se incluyen, sin limitación, celulosas, almidones, pectinas, quitinas, gomas (es decir, polisacáridos derivados de plantas o microbios), combinaciones de los mismos y derivados de los mismos. Entre los ejemplos no exhaustivos de gomas adecuadas se incluyen goma xantana, goma de acacia, goma diutan, goma gellan, goma guar, goma fenogreco, goma de algarrobo, pululano, goma welan o combinaciones de los mismos. En otras realizaciones más, el polímero hidrófilo puede ser un poli(ácido carboxílico) como poli ácido acrílico, poli ácido acrílico -co-acrilamida, polimetacrilato, poli(metacrilato de hidroxietilo), combinaciones o copolímeros de los mismos. En otras realizaciones, el polímero hidrófilo puede ser una poliamina como polietilenimina, polivinilamina o similares. En otras realizaciones, el polímero hidrófilo puede ser un polipéptido como gelatina, albumina, polilisina, proteína de soja, entre otros. En otras realizaciones más, el polímero hidrófilo puede ser un poli(alcohol olefínico) (como poli alcohol vinílico) o a polivinil lactama (como, p.ej., polivinilpirrolidona, polivinil caprolactama y similares). El polímero hidrófilo también puede ser una combinación o un copolímero de cualquiera de los mencionados.

(ii) Polímero hidrófilo de bajo peso molecular

La composición farmacéutica comprende al menos un polímero hidrófilo de bajo peso molecular. Tal como se

emplea en el presente documento, la expresión "polímero de bajo peso molecular" se refiere a un polímero que tiene un peso molecular promedio de no más de aproximadamente 200.000 Da. En varias realizaciones, el peso molecular promedio del polímero de bajo peso molecular puede oscilar entre aproximadamente 200.000 y aproximadamente 175.000 Da, entre aproximadamente 175.000 y aproximadamente 150.000 Da, entre aproximadamente 150.000 y aproximadamente 125.000 Da, entre aproximadamente 125.000 y aproximadamente 100.000 Da, entre aproximadamente 100.000 y aproximadamente 75.000 Da, entre aproximadamente 75.000 y aproximadamente 50.000 Da, entre aproximadamente 50.000 y aproximadamente 25.000 Da o entre aproximadamente 25.000 y aproximadamente 1000 Da. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede comprender un polímero hidrófilo que tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 100.000 Da o menos. En otras realizaciones, la composición farmacéutica puede comprender un polímero hidrófilo que tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 30.000 Da o menos. En otras realizaciones, la composición farmacéutica puede comprender un polímero hidrófilo que tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 10.000 Da o menos.

En una realización, la composición farmacéutica comprende un polímero hidrófilo que tiene un peso molecular promedio de no más de aproximadamente 200.000 Da. En otra realización, la composición farmacéutica comprende dos polímeros hidrófilos, siendo el peso molecular promedio de cada uno no más de aproximadamente 200.000 Da. En otra realización más aún, la composición farmacéutica comprende tres polímeros hidrófilos, siendo el peso molecular promedio de cada uno no más de aproximadamente 200.000 Da. En otra realización más, la composición farmacéutica comprende cuatro polímeros hidrófilos, siendo el peso molecular promedio de cada uno no más de aproximadamente 200.000 Da. En otra realización más, la composición farmacéutica comprende cinco polímeros hidrófilos, siendo el peso molecular promedio de cada uno no más de aproximadamente 200.000 Da. En la sección anterior (I)(a)(i), se han citado detalladamente ejemplos de polímeros hidrófilos adecuados.

En una realización, la composición farmacéutica comprende polióxido de etileno que tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 100.000 Da. En otra realización, la composición farmacéutica comprende hidroxipropilmetil celulosa que tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 100.000 Da. En otra realización más aún, la composición farmacéutica comprende carboximetil celulosa (sódica) que tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 90.000 Da o menos. En otra realización más, la composición farmacéutica comprende polietilen glicol que tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 20.000 Da o menos. En otra realización más, la composición farmacéutica comprende un poloxámero que tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 10.000 Da o menos. En otras realizaciones, la composición farmacéutica comprende dos o más de los polímeros mencionados específicos.

La cantidad del polímero hidrófilo de bajo peso molecular presente en la composición farmacéutica puede variar y variará dependiendo de las propiedades deseadas de la composición, así como la identidad y las cantidades de los demás componentes presentes en la composición. En varias realizaciones, la cantidad del polímero hidrófilo de bajo peso molecular presente en la composición puede oscilar entre aproximadamente 20 % y aproximadamente 25 %, de aproximadamente 25 % y aproximadamente 30 %, en peso de la composición farmacéutica. La cantidad del polímero de bajo peso molecular presente oscila entre 20 % y 35 % en peso de la composición farmacéutica.

(iii) Polímero hidrófilo de alto peso molecular

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

En una realización, la composición farmacéutica comprende un polímero hidrófilo que tiene un peso molecular promedio de al menos 400.000 Da. En otra realización, la composición farmacéutica comprende dos polímeros hidrófilos, siendo el peso molecular promedio de cada uno al menos 400.000 Da. En otra realización más aún, la composición farmacéutica comprende tres polímeros hidrófilos, siendo el peso molecular promedio de cada uno al menos 400.000 Da. En otra realización más, la composición farmacéutica comprende cuatro polímeros hidrófilos, siendo el peso molecular promedio de cada uno al menos 400.000 Da. En la sección (I)(a)(i) se han detallado ejemplos de polímeros hidrófilos adecuados.

En una realización, la composición farmacéutica comprende polióxido de etileno que tiene un peso molecular promedio de al menos aproximadamente 1.000.000 Da. En otra realización, la composición farmacéutica comprende polióxido de etileno que tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 4.000.000 Da. En otra realización más, la composición farmacéutica comprende goma de xantana que tiene un peso molecular promedio de al menos aproximadamente 1.000.000 Da. En otra realización más aún, la composición farmacéutica comprende hidroxipropil celulosa que tiene un peso molecular promedio de al menos aproximadamente 800.000 Da. En otras realizaciones, la composición farmacéutica comprende dos o más de los polímeros específicos antes mencionados.

La cantidad del polímero hidrófilo de alto peso molecular presente en la composición farmacéutica puede variar y variará dependiendo de las propiedades deseadas de la composición, así como de la identidad y las cantidades de los demás componentes presentes en la composición. La cantidad del polímero hidrófilo de alto peso molecular presente en la composición oscila entre 1 % y 15 % en peso de la composición farmacéutica. En una realización ilustrativa, la cantidad del polímero hidrófilo de alto peso molecular presente en la composición puede oscilar entre aproximadamente 2 % y aproximadamente 10 % en peso de la composición farmacéutica.

(iv) Sistema efervescente

Las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento comprenden también un sistema efervescente. Tal como se utiliza en el presente documento, un "sistema efervescente" se refiere a un sistema que comprende generalmente un componente ácido y un componente base, donde el sistema libera el dióxido de carbono tras el contacto con una solución acuosa. Sin vincularse a teoría alguna en particular, se cree que el sistema efervescente facilita la rápida disolución del PAF desde una composición que comprende la combinación de polímeros hidrófilos de alto y bajo peso molecular.

El componente ácido del sistema efervescente puede ser un ácido orgánico, un ácido inorgánico o una combinación de los mismos. Entre los ejemplos no exhaustivos de ácidos adecuados se incluyen ácido adípico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido glutárico, ácido láctico, ácido láurico, ácido málico, ácido maleico, ácido malónico, ácido oxálico, ácido ftálico, ácido sórbico, ácido succínico, ácido tartárico, fosfato de amonio, bitartrato de potasio, fosfato de potasio, fosfato dipotásico, pirofosfato disódico, pirofosfato ácido de sodio, fosfato sódico, fosfato disódico y combinaciones de los mismos. En realizaciones ilustrativas, el componente ácido del sistema efervescente puede ser un ácido orgánico. En una realización ilustrativa, el componente ácido puede ser ácido tartárico. En otras realizaciones, el componente ácido del sistema efervescente puede ser un ácido inorgánico.

En algunas realizaciones, el componente ácido del sistema efervescente puede co-procesarse con un polialquilen glicol o un poloxámero. En la sección (I)(a)(i), se detallan polialquilen glicoles y poloxámeros. El ácido y el polialquilen glicol/poloxámero pueden co-procesarse a través de diversos medios, entre los que se incluyen, sin limitarse a ellos, granulado por fundido en caliente, mezclado por fundido en caliente, granulado en húmedo, mezclado por pulverización líquida y similares. La cantidad de polialquilen glicol/poloxámero co-procesada con el ácido puede variar y variará. En general, la relación peso a peso entre el ácido y el polialquilen glicol/poloxámero puede oscilar entre aproximadamente 1:0.01 y aproximadamente 1:0.5.

El componente base del sistema efervescente puede ser un bicarbonato, un carbonato o una combinación de los ismos. En varias realizaciones, el componente base puede ser un bicarbonato de metal alcalino, un bicarbonato de metal alcalinotérreo, un carbonato de metal alcalino, un carbonato orgánico o combinaciones de los mismos. Entre los ejemplos no exhaustivos de bases adecuadas se incluyen bicarbonato de amonio, bicarbonato de calcio, bicarbonato de litio, bicarbonato de magnesio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de sodio, carbonato de arginina, carbonato de amonio, carbonato de calcio, carbonato de lisina, carbonato de potasio y magnesio, carbonato sódico, carbonato de glicina sódico, sesquicarbonato de sodio, carbonato de zinc y combinaciones de los mismos. En realizaciones ilustrativas, el componente base del sistema efervescente puede ser bicarbonato de metal alcalino. En una realización ilustrativa, el componente base puede ser bicarbonato de sodio. En otra realización ilustrativa, el componente base puede ser un bicarbonato de sodio tratado térmicamente (por ejemplo EfferSoda®12).

La relación mol a mol del componente ácido con respecto al componente base en el sistema efervescente también puede variar dependiendo por ejemplo de la identidad del ácido y el componente base. En general, la relación mol a mol del componente ácido con respecto al componente base en el sistema efervescente puede oscilar entre aproximadamente 1:0.2 y aproximadamente 1:5. Por ejemplo, la relación mol a mol del componente ácido y el componente base en el sistema efervescente puede ser aproximadamente 1:0.2, aproximadamente 1:0.25, aproximadamente 1:0.33, aproximadamente 1:0.5, aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:2, aproximadamente 1:3, aproximadamente 1:4, aproximadamente 1:5 o cualquier relación entre medias. En una realización ilustrativa, la relación mol a mol del componente ácido con respecto al componente base en el sistema efervescente puede oscilar entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 1:3. En otra realización ilustrativa, la relación mol a mol del componente ácido con respecto al componente base en el sistema efervescente puede ser aproximadamente 1:2.

La cantidad del sistema efervescente presente en la composición puede variar y variará dependiendo de la identidad de los demás componentes y las propiedades deseadas de la composición. En varias realizaciones, la cantidad del sistema efervescente presente en la composición puede ser entre aproximadamente 50 % y aproximadamente 60 %,

entre aproximadamente 60 % y aproximadamente 70 %, en peso de la composición farmacéutica. La cantidad del sistema efervescente presente en la composición oscila entre 50 % y 70 % en peso de la composición farmacéutica.

(v) PAF

La composición farmacéutica divulgada en el presente documento comprende al menos un PAF o una sal del mismo. Entre las sales de PAF adecuadas se incluyen sin límite, agentes analgésicos opioides (p.ej., adulmina, alfentanil, alocriptopina, alylprodina, alfaprodina, anileridina, aporfina, bencilmorfina, berberina, bicuculina, bicucina, becitramida, buprenorfina, bulbocaprina, butorfanol, clonitaceno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetiloílo, dipipanona, eptazocina, etoheptacina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, fentanil, heroína hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanil, meperidina, meptacinol, metazocina, metadona, metopona, morfina, mirofina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, nalbufeno, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, profeptacina, promedol, properidina, propoxifeno, sufentanil, tapentadol, tilidina y tramadol); agentes analgésicos no opioides (p.ej., ácido acetilsalicílico, acetaminofono, paracetamol, ibuprofeno, cetoprofeno, indometacina diflunisol, naproxeno, ketorolaco, diclofenaco, tolmetina sulindaco, fenacetina piroxicam y ácido mefamánico); agentes antiinflamatorios (p.ej., glucocorticoides como alclometasona, fluocinonida, metilprednisolona, triamcinolona y dexametasona; agentes antiinflamatorios no esteroides como celecoxib, deracoxib, cetoprofeno, lumiracoxib, meloxicam, parecoxib, rofecoxib y valdecoxib); agentes antitusivos (p.ej., dextrometorfano, codeína, hidrocodona, caramifeno, carbetapentano y dextrometorfano); agentes antipiréticos (p.ej., ácido acetilsalicílico y acetaminofeno); agentes antibióticos (p.ej., aminoglucósidos como, amikacina gentamicina kanamicina neomicina netilmicina estreptomicina y tobramicinas; carbecefem como loracarbef; carbapenemas como certapenem, imipenem y meropenem; cefalosporinas como cefadroxil cefazolina cefalexina cefaclor, cefamandol, cefalexina cefoxitina cefprocil, cefuroxima, cefixima, cefdinir, cefditoren, cefoperazona, cefotaxima, cefpodoxima, ceftazidima, ceftibuteno, ceftizoxima y ceftriaxona; macrólidos como azitromicina claritromicina diritromicina eritromicina y troleandomicina; monobactama; penicilinas como amoxicilina ampicilina carbenicilina cloxacilina dicloxacilina nafcilina oxacilina penicilina G, penicilina V, piperacilina y ticarcilina; polipéptidos como bacitracina coistina y polimixina B; quinolonas como ciprofloxacina, enoxacina, gatifloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, ofloxacina y trovafloxacina; sulfonamidas como mafenida, sulfacetamida, sulfametizol, sulfasalacina, sulfisoxazol y trimetoprim-sulfametoxazol; tetraciclinas como demeclociclina, doxiciclina, minociclina y oxitetraciclina); agentes antimicrobianos (p.ej., cetoconazol, amoxicillina cefalexina, miconazol, econazol, aciclovir y nelfinavir); agentes antiviral (p.ej., aciclovir, gangciclovir, oseltamivir y relenza); esteroides (p.ej., estradiol, testosterona, cortisol, aldosterona, prednisona y cortisona); agentes etimulantes de anfetamina (p.ej., anfetamina y fármacos de tipo anfetamina); agentes estimulantes no anfetamina (p.ej., metilfenidato, nicotina y cafeína); agentes laxantes (p.ej., bisacodilo, casantranol, aceite de sen y ricino); agentes contra las náuseas (p.ej., dolasetron, granisetron, ondansetron, tropisetron, meclicina y ciclicina); agentes anoréxicos (p.ej., fenfluramina, dexfenfluramina, mazindol, fentermina y aminorex); agentes antiestamínicos (p.ej., fencarol, cetiricina, cinnaricina, etamidindol, azatadina, bromfeniramina, hidroxicina y clorfeniramina); agentes antiasmáticos (p.ej., cileuton, montelukast, omalizumab, fluticasona y zafirlukast); agentes antidiuréticos (p.ej., desmopresina vasopresina y lipresina); agentes antimigrañas (p.ej., naratriptano, frovatriptano, eletriptano, dihidroergotamina, zolmitriptano, almotriptano y sumatriptano); agentes antiespasmódicos (p.ej., diciclomina, hiosciamina y aceite de pipermint); agentes antidiabéticos (p.ej., metformina acarbosa, miglitol, pioglitazona, rosiglitazona, nateglinida, repaglinida, mitiglinida, saxagliptina sitagliptina, vildagliptina acetohexamida, clorpropamida, gliclazida, glimepirida, glipizida, gliburida, tolazamida y tolbutamida); agentes respiratorios (p.ej., albuterol, efedrina, metaproterenol y terbutalina); agentes simpatomiméticos (p.ej., pseudoefedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, epinefrina, norepinefrina, dopamina y efedrina); agentes bloqueantes H_2 (p.ej., cimetidina, famotidina, nizatidina y ranitidina); agentes antihiperlipidémicos (p.ej., clofibrato, colestiramina, colestipol, fluvastatina atorvastatina genfibrocil, lovastatina niacina pravastatina fenofibrato, colesevelam y simvastatina); agentes antihipercolesterolémicos (p.ej., lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, colestiramina, colestipol, colesevelam, ácido nicotínico, gemfibrocil y ezetimibe); agentes cardiotónicos (p.ej., digitalis, ubidecarenona y dopamina); agentes vasodilatantes (p.ej., nitroglicerina captopril, dihidralacina, diltiazem y dinitrato de isosorbida); agentes vasoconstrictores (p.ej., dihidroergotoxina y dihidroergotamina); anticoagulantes (p.ej., warfarina, heparina e inhibidores de Factor Xa); agentes sedantes (p.ej., amobarbital, pentobarbital, secobarbital, clometiazol, clorhidrato de difenhidramina y alprazolam); agentes hipnóticos (p.ej., zaleplon, zolpidem, eszopiclona, zopiclona, hidrato de cloral y clometiazol); agentes anticonvulsivos (p.ej., lamitrogeno, oxicarbamecina, fenitoina, mefenitoina, etosuximida, metsuccimida, carbamacepina, ácido valproico, gabapentina, topiramato, felbamato y fenobarbital); agentes relajantes musculares (p.ej., baclofeno, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, dantroleno, metaxalona sódica, orfenadrina, bromuro de pancuronio y tizanidina); agentes antipsicóticos (p.ej., fenotiacina, clorpromacina, flufenacina, perfenacina, proclorperacina, tioridacina, trifluoperacina, haloperidol, droperidol, pimozide, clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona, melperona y paliperidona); agentes ansiolíticos (p.ej., lorazepam, alprazolam, clonazepam, diazepam, buspirona, meprobamato y flunitrazepam); agentes antihiperactivos (p.ej., metilfenidato, anfetamina y dextroanfetamina); agentes antihipertensivos (p.ej., alfa-metildopa, clortalidona, reserpina, sirosingopina, rescinamina, prazosina fentolamina, felodipina, propanolol, pindolol, labetalol, clonidina, captopril, enalapril y lisonopril); agentes anti-neoplásicos (p.ej., taxol, actinomicina bleomicina A2, mitomicina C, daunorubicina doxorubicina epirubicina idarrubicina y mitoxantrona); agentes soporíficos (p.ej.,

tartrato de zolpidem, eszopiclona, ramelteon y zaleplon); agentes tranquilizantes (p.ej., alprazolam, clonazepam, diazepam, flunitrazepam, lorazepam, triazolam, clorpromacina, flufenacina, haloperidol, succinato de loxapina, perfenacina, proclorperacina, tiotixeno y trifluoperacina); agentes descongestionantes (p.ej., efedrina, fenilefrina, nafazolina y tetrahidrozolina); beta bloqueantes (p.ej., levobunolol, pindolol, maleato de timolol, bisoprolol, carvedilol y butoxamina); alfa bloqueantes (p.ej., doxazosina, prazosina, fenoxibenzamina, fentolamina, tamsulosina, alfuzosina y terazosina); hormonas no-esteroides (p.ej., corticotropina, vasopresina, oxitocina, insulina, oxendolona, hormona tiroides hormona suprarrenal); agentes de mejora de la disfunción eréctic!; agentes de hierbas (p.ej., regaliz, aloe, ajo, *nigella sativa*, rauwolfia, hipérico y valeriana); enzimas (p.ej., lipasa, proteasa, amilasa, lactasa, lisozima y urocinasa); agentes humorales (p.ej., prostaglandinas, naturales y sintéticas, por ejemplo, PGE1, PGE2alfa, PGF2alfa y el análogo de PGE1 misoprostol); energizantes psíquicos (p.ej., 3-(2-aminopropi)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 que se han mencionado puede incorporarse en la composición descrita en el presente documento en cualquier forma adecuada, como por ejemplo, como una sal farmacéuticamente aceptable, molécula cargada o sin cargar, complejo molecular, solvato o hidrato, profármaco y, si es pertinente, isómero, enantiómero, mezcla racémica y/o mezclas de los mismos. Asimismo, el PAF puede presentarse en cualquiera de sus formas cristalina, semi-cristalina, amorfa o polimorfa.

En una realización, el PAF presente en la composición farmacéutica puede tener potencial para el abuso. Por ejemplo, el PAF puede ser un agente analgésico opioide, un agente estimulante, un agente sedante, un agente hipnótico, un agente ansiolítico o un agente relajante muscular.

En otra realización, el PAF presente en la composición farmacéutica puede ser una combinación de un agente analgésico opioide y un analgésico no opioide. Entre los analgésicos opioides y no opioides adecuados se incluyen los mencionados.

En una realización preferente, el PAF en la composición farmacéutica puede ser un analgésico opioide. Entre los ejemplos de analgésicos se incluyen oxicodona, oximorfona, hidrocodona, hidromorfona, codeína y morfina. En una realización ilustrativa, el PAF puede ser clorhidrato de oxicodona. En otra realización ilustrativa, 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 puede oscilar entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 160 mg. En varias realizaciones, la cantidad de opioide en la composición farmacéutica puede oscilar entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 10 mg, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 40 mg, entre aproximadamente 40 mg y aproximadamente 80 mg o entre aproximadamente 80 mg y aproximadamente 160 mg. En ciertas realizaciones, la cantidad de opioide en la composición farmacéutica puede ser 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 oscilar entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 80 mg. En ciertas realizaciones, la cantidad de clorhidrato de oxicodona en la composición farmacéutica puede oscilar entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 10 mg, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 30 mg o entre aproximadamente 30 mg y aproximadamente 80 mg. En realizaciones ilustrativas, la cantidad de clorhidrato de oxicodona presente en la composición farmacéutica puede ser 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 oscilar entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 80 mg. En ciertas realizaciones, la cantidad de clorhidrato de oximorfona presente en la composición farmacéutica puede oscilar entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 10 mg, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 30 mg o entre aproximadamente 30 mg y aproximadamente 80 mg. En realizaciones preferentes, 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) Lubricante

La composición farmacéutica divulgada en el presente documento puede comprender también un lubricante. Entre los ejemplos no exhaustivos de lubricantes adecuados se incluyen estearato de metal como, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, dióxido de sílice coloidal, aceites vegetales hidrogenados, eterodex, monoestearato de polioxietileno, polietilen glicol, estearil fumarato sódico, benzoato de sodio, lauril sulfato sódico, lauril sulfato de magnesio, aceite mineral ligero y combinaciones de los mismos. En realizaciones ilustrativas,

el lubricante puede ser un estearato de metal. En una realización ilustrativa, el lubricante puede ser estearato de magnesio.

La cantidad de lubricante presente en la composición farmacéutica puede variar y variará dependiendo de las identidades y las cantidades de los demás componentes en la composición. En general, la cantidad de lubricante presente en la composición puede oscilar entre aproximadamente 0,1 % y aproximadamente 3 % en peso de la composición farmacéutica. En varias realizaciones, la cantidad de lubricante presente en la composición puede oscilar entre aproximadamente 0,1 % y aproximadamente 0,3 %, entre aproximadamente 0,3 y aproximadamente 1 % o entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 3 % en peso de la composición. En realizaciones ilustrativas, la cantidad de lubricante presente en la composición puede oscilar entre aproximadamente 0,0,1 % y aproximadamente 2 % en peso de la composición farmacéutica. En una realización ilustrativa, la cantidad de lubricante presente en la composición puede oscilar entre aproximadamente 0,3 % y aproximadamente 1 % en peso de la composición farmacéutica.

(vii) Excipientes opcionales

En varias realizaciones, las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento pueden comprender además al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional. Entre los ejemplos no exhaustivos de excipientes adecuados se incluyen arcillas minerales, aglutinantes, cargas, diluyentes, antioxidantes, agentes quelantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, agentes para enmascarar el sabor y combinaciones de los mismos.

En una realización, el excipiente puede ser una arcilla mineral. Una arcilla mineral se refiere a un filosilicato de aluminio hidratado o un silicato de magnesio hidratado que comprende partículas insolubles pequeñas. El mezclado de arcilla mineral con un disolvente adecuado forma una dispersión coloidal de pequeñas partículas que no se sedimentan. Entre los ejemplos no exhaustivos de arcillas minerales adecuados se incluyen talco, bentonitas, caolinitas, nontronitas, montmorilonitas, pirofilitas, saponitas, sauconitas, vermiculitas y combinaciones de las mismas. En una iteración, la arcilla mineral puede ser talco en polvo o talco micronizado.

En otra realización más, el excipiente puede ser un aglutinante. Entre los aglutinantes adecuados se incluyen, pero sin limitarse a ellos, almidones, almidones pregelatinizados, gelatina, polivinilpirrolidona, celulosa, metilcelulosa, carboxmietilcelulosa sódica, etilcelulosa, poliacrilamidas, polivniloxazolidona, poli(alcoholes de vinilo), alcohol de ácido graso de C_{12}-C_{18}, polietilen glicol, polioles, sacáridos, oligosacáridos, polipéptidos, péptidos y combinaciones de los mismos.

En otra realización, el excipiente puede ser una carga. Entre las cargas adecuadas se incluyen hidratos de carbono, compuestos inorgánicos y polivinilpirrolidona. En algunas realizaciones, la carga puede ser sulfato cálcico, fosfato cálcico, 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. Entre los ejemplos no exhaustivos de diluyentes adecuados para su uso se incluyen sacáridos farmacéuticamente aceptables como sacarosa, dextrosa, lactosa, celulosa microcristalina, fructosa, xilitol y sorbitol; alcoholes polihidroxilicos; almidones, diluyentes de compresión directa prefabricados y mezclas de cualquiera de los mencionados.

En otra realización más, el excipiente puede ser un antioxidante. Entre los antioxidantes adecuados se incluyen, sin límite, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, una mezcla de 2 y 3 terc-butil-4-hidroxianisol, hidroxitolueno butilado, isoascorbato sódico, ácido dihidroguarético, sorbato de potasio, bisulfato sódico, metabisulfato sódico, ácido sórbico, ascorbato de potasio, vitamina E, 4-cloro-2,6-diterc-butilfenol, alfatocoferol, propilgalato y combinaciones de los mismos.

En una realización alternativa, el excipiente puede ser un agente quelante. Entre los ejemplos no exhaustivos de agentes quelantes adecuados se incluyen ácido etilendiamina tetracético (EDTA) y sus sales, ácido N-(hidroxi-etil)etilendiaminatriacético, ácido nitrilotriacético (NIA), ácido etilen-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-decane-N,N',N",N"'-tetraacético; ácido dietilentriamina-pentaacético (DTPA), etilendicisteína, ácido bis(aminoetanetiol)carboxílico, ácido trietilentetraamina-hexaacético, ácido 1,2-diaminociclohexan-N,N,N',N'-tetraacético y combinaciones de los mismos.

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

En otra realización más aún, el excipiente puede ser un agente colorante. Entre los aditivos colorantes adecuados se incluyen colorantes de alimentos, fármacos y cosméticos (FD&C), colorantes de fármacos y cosméticos (D&C) o

colorantes de fármacos externos y cosméticos (Ext. D&C).

En otra realización más, el excipiente puede ser un agente para enmascarar el sabor. Entre los materiales para enmascarar el sabor se incluyen éter de celulosa; polietilen glicoles, polialcohol vinílico, copolímeros de polialcohol vinílico y polietileno glicol; monoglicéridos o triglicéridos; polímeros acrílicos; mezclas de polímeros acrílicos con éteres de celulosa; acetato ftalato de celulosa y combinaciones de los mismos.

La cantidad del uno o más excipientes adicionales en la composición puede variar y variará dependiendo de la identidad del excipiente y las identidades y cantidades de los demás componentes de la composición.

(viii) Revestimiento de película opcional

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede comprender además un revestimiento de película opcional. Normalmente, el revestimiento de película comprende al menos un polímero hidrófilo y el revestimiento no afecta a la liberación inmediata o las propiedades de resistencia a manipulación de la composición. El revestimiento de película puede proporcionar protección contra la humedad, un mejor aspecto, una mayor integridad mecánica, mayor comodidad para su tragado, mejor gusto y/o enmascaramiento de olores.

Los revestimientos de película son muy conocidos en la técnica, p.ej., están disponibles en el mercado con la marca comercial OPADRY®. Normalmente, un revestimiento de película comprende al menos un polímero hidrófilo y al menos un plastificante. Entre los ejemplos no exhaustivos de polímeros adecuados se incluyen hidroxipropilmetil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil etil celulosa, etil celulosa, metilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, celulosa microcristalina y carragenano, polímeros acrílicos, poli(alcohol vinílico), polímeros aniónicos y catiónicos, polímeros de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilatos, copolímeros de acrilatos y metacrilatos, copolímeros de etacrilato y metilmetacrilato, poli(ftalato acetato de vinilo) y shellac. Entre los ejemplos de plastificantes adecuados se incluyen sin límite, citrato de trietilo (TEC), citrato de acetiltrietilo (ATEC), citrato de acetil tri-n-butilo (ATBC), sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo y triacetina. El revestimiento de película puede comprender opcionalmente otros agentes adicionales como un agente colorante, una carga, un agente aromatizante, un agente para enmascarar el sabor, un tensioactivo, un agente anti-pegajosidad y/o un agente antiespumante. Los ejemplos de estos agentes son muy conocidos en la técnica y/o se han detallado anteriormente.

(ix) Ejemplos de realizaciones

En realizaciones ilustrativas, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 20 % a aproximadamente 35 % en peso de un polímero hidrófilo de bajo peso molecular que tiene un peso molecular promedio de no más de aproximadamente 200.000 Da; comprendiendo el polímero de bajo peso molecular polióxido de etileno, hidroxipropilmetil celulosa y carboximetil celulosa sódica; de aproximadamente 2 % a aproximadamente 10 % en peso de un polímero hidrófilo de alto peso molecular que tiene un peso molecular promedio de al menos aproximadamente 400.000 Da; comprendiendo el polímero de alto peso molecular polióxido de etileno y goma xantana; de aproximadamente 50 % a aproximadamente 70 % en peso de un sistema efervescente que comprende un componente ácido y un componente base; y un PAF seleccionado entre oxicodona, oximorfona, hidrocodona, hidromorfona, codeína y morfina.

(b) Formas farmacéuticas

La forma física de la composición farmacéutica divulgada en el presente documento puede variar y lo hará. En general, la composición farmacéutica es una forma farmacéutica sólida. La forma farmacéutica sólida puede ser una entre varias unidades de dosis sólidas. Entre los ejemplos no exhaustivos de unidades de dosis sólidas adecuadas se incluyen comprimidos, compactos, aglomerados, gotas, píldoras y cápsulas. Dichas unidades de dosificación pueden prepararse utilizando los métodos convencionales, conocidos entre las personas especializadas en el campo de la formulación farmacéutica y que se describen en los manuales correspondientes, p.ej. en Gennaro, A. R., editor. "Remington: The Science & Practice of Pharmacy", 21ª ed., Williams & Williams y en "Physician's Desk Reference", 2006, Thomson Healthcare. En general, la forma farmacéutica sólida se formula para administración oral.

En ciertas realizaciones, la unidad de dosis sólida puede ser un comprimido. Entre los ejemplos no exhaustivos de comprimidos, se incluyen comprimidos revestidos, comprimidos sin revestir, comprimidos por compresión, comprimidos compactados, comprimidos moldeados, comprimidos estratificados, comprimidos de dos capas, comprimidos extruidos, comprimidos multipartículas, comprimidos monolíticos y comprimidos de matriz. En realizaciones ilustrativas, la composición farmacéutica puede presentarse en una forma farmacéutica sólida que comprende un comprimido.

En realizaciones, en las que la forma farmacéutica sólida es un comprimido, el comprimido tiene generalmente una friabilidad de no más de aproximadamente 1,0 %, En ciertas realizaciones, el comprimido puede tener una friabilidad de menos de aproximadamente 1,0 %, menos de aproximadamente 0,5 %, menos de aproximadamente 0,3 %, menos de aproximadamente 0,2 %, menos de aproximadamente 0,1 %, menos de aproximadamente 0,05 % o menos de aproximadamente 0,01 %, En realizaciones ilustrativas, 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 tal modo que se libere rápidamente el PAF de la composición. Por tanto, la composición, se denomina composición de liberación inmediata. Tal como se utiliza en el presente documento "liberación inmediata" se refiere generalmente a una liberación promedio de al menos 70 % del PAF en 45 minutos en agua. A diferencia de muchas composiciones de liberación inmediata, la composición farmacéutica divulgada en el presente documento comprende una mezcla de un polímero de alto peso molecular y un polímero hidrófilo de bajo peso molecular. La composición divulgada, sin embargo, comprende también un sistema efervescente que facilita la disolución y la rápida liberación del PAF.

La disolución *in vitro* del PAF a partir de la composición divulgada en el presente documento puede medirse utilizando un procedimiento de liberación aprobado por la USP. Por ejemplo, la disolución puede medirse utilizando un aparato de 2 palas de tipo USP, a una velocidad de pala de 50 rpm o 100 rpm y una temperatura constante de 37 ± 0,5°C. El procedimiento de disolución puede llevarse a cabo en presencia de 500 ml, 900 ml o 1.000 ml de un medio de disolución adecuado (p.ej., que tenga un pH de 1,0 a 6,8). Entre los ejemplos no exhaustivos de medios de disolución adecuados se incluyen agua, tampón fosfato (pH 6,8), tampón acetato (pH 4,5) y 0,1N HCl.

Las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento proporcionan liberación inmediata del PAF. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede tener una liberación promedio de aproximadamente 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 99 % del PAF en 45 minutos. En otras realizaciones, la composición farmacéutica puede tener una liberación promedio de aproximadamente 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 99 % del PAF en 30 minutos.

(d) Propiedades de disuasión de abuso de la composición

Las composiciones farmacéuticas de dosificación sólidas divulgadas en el presente documento tienen también características de disuasión del abuso. La mezcla de polímeros hidrófilos y el sistema efervescente imparte una integridad mecánica suficiente (es decir, resistencia, dureza, etc.) a la forma farmacéutica sólida, de tal modo que es resistente al triturado, la molienda, el cortado o el pulverizado para formar un polvo que comprenda partículas pequeñas. Por otra parte, dado que algunos polímeros hidrófilos de la composición son polímeros gelificantes, el contacto con un pequeño volumen de un disolvente adecuado lleva a la formación de una mezcla viscosa o gel.

La integridad mecánica de la composición farmacéutica de dosificación sólida puede evaluarse midiendo la dureza o resistencia al triturado de la forma farmacéutica sólida. La dureza de la forma farmacéutica sólida puede medirse utilizando cualquiera de las numerosas pruebas de dureza que son conocidas dentro de la técnica. En general, la composición de dosificación sólida tiene una dureza o una resistencia al triturado de al menos 10 kilopondios (kp). En varias realizaciones, la composición de dosificación sólida puede tener una dureza o resistencia al triturado comprendida entre aproximadamente 10 kp y aproximadamente 20 kp, entre aproximadamente 20 kp y aproximadamente 30 kp, entre aproximadamente 30 kp y aproximadamente 40 kp o más de aproximadamente 40 kp. En ciertas realizaciones, la dureza o la resistencia al triturado de la composición de dosificación sólida es menos de aproximadamente 50 kp.

La integridad mecánica de la composición farmacéutica de dosificación sólida también puede evaluarse midiendo la distribución del tamaño de partícula tras el triturado, la molienda o la pulverización de la composición en un aparato adecuado durante un período de tiempo específico. La composición de dosificación sólida puede triturarse, molerse o pulverizarse en un molino de alta cizalla, un molino de bolas, un co-molino, una trituradora de píldoras, un molinillo de comprimidos, un molinillo de café, una mezcladora, un martillo o cualquier otro aparato para reducir el tamaño de partícula. En realizaciones en las que se somete la composición de dosificación sólida a 6 minutos de molienda en un molino de alta cizalla para formar partículas, más de un 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 95 % de las partículas tiene un diámetro promedio de al menos aproximadamente 250 micrómetros. En realizaciones en las que se coloca la composición de dosificación sólida entre dos bandejas de metal (es decir, de aluminio) o dos piezas de hoja de aluminio y se golpea diez veces con un martillo, más de 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 95 % de las partículas tiene un diámetro medio de al menos aproximadamente 250 micrómetros. Dado que la composición farmacéutica divulgada en el presente documento es resistente para formar un polvo fino por triturado, molienda o pulverización, disuade del abuso por inhalación.

Adicionalmente, la composición farmacéutica divulgada en el presente documento ya sea de forma completa, aplastada, rota, triturada o pulverizada forma una mezcla viscosa o gel cuando entre en contacto con un pequeño volumen de un disolvente adecuado. El volumen puede ser aproximadamente 3 ml, 5 ml o 10 ml. Entre los disolventes adecuados se incluyen agua, alcoholes como etanol, ácidos como ácido acético, zumo de frutas y mezclas de los mencionados. La viscosidad del gel evita que el material se escurra por la aguja de la jeringuilla de inyección. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas son resistentes al abuso por extracción, filtración y/o inyección.

(II) Procesos para la preparación de composiciones farmacéuticas de dosificación sólidas

Otro aspecto de la divulgación abarca procesos para la preparación de formas farmacéuticas sólidas de las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento. Los procesos comprenden: (a) formar una mezcla que comprende al menos un polímero hidrófilo de bajo peso molecular, al menos un polímero hidrófilo de alto peso molecular y un sistema efervescente; (b) conformar la mezcla en una unidad de dosis sólida; y (c) calentar la unidad de dosis sólida para formar una forma farmacéutica sólida. La forma farmacéutica sólida se puede revestir opcionalmente con un revestimiento de película.

(a) Formación de una mezcla

La primera etapa del proceso comprende formar una mezcla que comprende los componentes de la composición farmacéutica, que se han detallado antes en la sección (I)(a). La mezcla comprende al menos un polímero hidrófilo que tiene un peso molecular promedio de no más de aproximadamente 200.000 Da, al menos un polímero hidrófilo que tiene un peso molecular promedio de al menos aproximadamente 400.000 Da, un sistema efervescente que comprende un componente ácido y un componente base y un lubricante. En general, la mezcla comprende además un PAF o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Se pueden combinar los componentes en cualquier orden y pueden mezclarse previamente en varias combinaciones antes de combinarse entre sí. Por ejemplo, en una realización, puede co-procesarse el componente ácido del sistema efervescente con un polialquilen glicol o poloxámero antes de su mezclado con el resto de los componentes. En otra realización, puede combinarse el PAF con algunos de los componentes antes de su combinación con el resto de los componentes. Por lo tanto, son posibles diversos esquemas y órdenes de mezclado.

La mezcla que comprende los componentes de la composición puede formarse por mezclado, mezclado con rodillo, mezclado en tambor, mezclado de cizalla, mezclado en seco, troceado, molienda, molienda con rodillo, granulación, granulación en seco (p.ej., bateo o compactación con rodillo), granulación en húmedo (p.ej. granulación en lecho fluido, granulación con alta cizalla) y otras técnicas de mezclado conocidas en la técnica.

(b) Formación de una unidad de dosis sólida

El proceso comprende además la formación de la mezcla de la etapa (a) en una unidad de dosis sólida. En la sección (I)(b) anterior se han descrito unidades de dosis sólidas adecuadas. Los medios para formar las unidades de dosis sólidas son conocidos en la técnica. En las realizaciones ilustrativas, la unidad de dosis sólida puede ser un comprimido. El comprimido puede ser un comprimido obtenido por compresión, un comprimido moldeado, un comprimido compactado o un comprimido prensado. En una realización ilustrativa, puede formarse el comprimido por compresión directa. La forma del comprimido puede variar. Entre los ejemplos no exhaustivos de formas se incluyen redonda, ovalada, rectangular y triangular. El tamaño y la masa del comprimido pueden variar. En varias realizaciones, la masa del comprimido puede encontrarse en el intervalo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1000 mg. En realizaciones ilustrativas, la masa del comprimido puede oscilar entre aproximadamente 300 mg y aproximadamente 500 mg.

(c) Calentamiento de la unidad de dosis sólida

El proceso comprende además el calentamiento de la unidad de dosis sólida. La etapa de calentamiento seca y cura la forma farmacéutica sólida, donde la forma farmacéutica sólida curada puede tener mejores propiedades o características con respecto a la unidad de dosis sólida sin curar (véase Ejemplos 1, 6-8 y 10 más adelante). Por ejemplo, la etapa de calentamiento puede eliminar el agua de la forma farmacéutica sólida, protegiendo así el sistema efervescente de una efervescencia prematura. Por otra parte, la etapa de calentamiento puede plastificar algunos de los polímeros, llevando así a un aumento de la resistencia al triturado/pulverización y a una liberación más rápida del PAF.

En general, la etapa de calentamiento tiene lugar a una temperatura de menos de aproximadamente 90°C. En varias realizaciones, la unidad de dosis sólida puede calentarse a una temperatura de aproximadamente 30°C a aproximadamente 35°C, de aproximadamente 35°C a aproximadamente 40°C, de aproximadamente 40°C a aproximadamente 45°C, de aproximadamente 45°C a aproximadamente 50°C, de aproximadamente 50°C a aproximadamente 55°C, de aproximadamente 55°C a aproximadamente 60°C, de aproximadamente 60°C a aproximadamente 65°C, de aproximadamente 65°C a aproximadamente 70°C, de aproximadamente 70°C a aproximadamente 75°C, de aproximadamente 75°C a aproximadamente 80°C, de aproximadamente 80°C a aproximadamente 85°C o de aproximadamente 85°C a aproximadamente 90°C. En realizaciones ilustrativas, la temperatura de calentamiento puede oscilar entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 80°C.

La duración de la etapa de calentamiento puede variar dependiendo de los componentes de la composición y de la temperatura de calentamiento. La duración de la etapa de calentamiento puede oscilar entre aproximadamente 10 minutos y aproximadamente 10 horas. En general, cuando más alta es la temperatura, menor es la duración del tiempo para la etapa de calentamiento. En una realización ilustrativa, la unidad de dosis sólida puede calentarse a una temperatura de aproximadamente 65°C a aproximadamente 75°C durante un periodo de tiempo comprendido entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 2 horas.

(d) Revestimiento opcional de la forma farmacéutica sólida

La forma farmacéutica sólida puede revestirse con un revestimiento de película. En la sección (I)(a)(viii), se han detallado revestimientos de película adecuados. En general, la forma farmacéutica sólida puede revestirse con un revestimiento de película tras la etapa de calentamiento.

DEFINICIONES

Cuando los componentes de las realizaciones descritas en el presente documento van precedidos de artículos "uno/a", "el/la" o el determinante "dicho" se pretende que signifique que hay uno o más de los elementos. Se pretende que las expresiones "que comprende", "que incluye" y "que tiene" sean inclusivas y significan que puede haber componentes adicionales distintos a los componentes enumerados.

Si los componentes descritos en el presente documento tienen centros asimétricos, se pretende incluir todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, a no ser que se indique específicamente la forma esteroquímica o isomérica específica.

Una vez descrita la invención en detalle, se pondrá de manifiesto que son posibles modificaciones y variaciones sin por ello alejarse del alcance de la invención, definida en las reivindicaciones adjuntas.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se incluyen para ilustrar sin limitar las composiciones farmacéuticas y los procesos para su fabricación reivindicados.

Ejemplo 1. Formulación de liberación inmediata

En la Tabla 1 se describe la formulación preparada en este ejemplo. El tamaño del lote fue 1000 g. Primero se tamizaron todos los ingredientes a través de un tamiz de 30 mallas según la norma de Estados Unidos. Se cargó una mezcladora 8-qt V con todos los ingredientes a excepción del lubricante y se mezclaron durante 15 minutos. Se añadió después estearato de magnesio y se mezcló durante 3 minutos. Se prepararon comprimidos redondos (diámetro: 0,3125") a partir de la mezcla utilizando una prensa Manesty Beta. Se curaron los comprimidos por calentamiento en un horno de aire caliente durante 2 horas. Se probaron dos temperaturas de curado (~65 °C y ~80 °C).

Tabla 1. Composición de la formulación preparada en el Ejemplo 1

Componente	mg/comprimido	% peso
Hidroclorato de Oxicodona	15,7	8,49
Ácido L-(+) tartárico	37,6	20,32
Bicarbonato de sodio	42,2	22,81
Polyox 100K (WSR N-10)	38,0	20,54
Polyox 4 millones (WSR 301NF)	19,5	10,54
Klucel HXF	19,0	10,27
Talco	10,0	5,41
Pluronic F127	2,0	1,08
Estearato de Magnesio	1,0	0,54
Total	185,0	100,00

Se evaluaron los comprimidos curados en cuanto a su dureza y disolución. Se determinó la dureza utilizando un analizador de la dureza. Los parámetros de disolución fueron: aparato USP tipo 2 (palas) a 50 rpm. La temperatura fue 37 ° ± 0,5 °C. El medio de disolución fue 500 ml de agua. En momentos concretos, se retiraron las muestras del analizador de disolución y se analizaron en cuanto al clorhidrato de oxicodona por método de HPLC. Se calculó el porcentaje de oxicodona liberado sobre la base de la cantidad en la formulación. En la Tabla 2 se registran los datos.

Tabla 2. Propiedades de los comprimidos preparados según el Ejemplo 1

	Sin curar	Curado a 65 °C durante 2 horas	Curado a 80 °C durante 2 horas
Dureza media (kp)	5,4 kp	17,6 kp	13,0 kp
% de liberación de HCl oxicodona a los 30 minutos	77,1	99,9	93,5

Ejemplo 2. Formulaciones con distintas relaciones de polímero

En este ejemplo se dan formulaciones que consisten clorhidrato de oxicodona, ácido tartárico, bicarbonato de sodio, Polyox N-10 (peso molecular 100.000), Polyox 301 NF (peso molecular 4 millones), Klucel HXF y estearato de

magnesio. Para determinar la relación óptima de los polímeros, se prepararon formulaciones en las que se mantuvieron constantes las cantidades de clorhidrato de oxicodona, ácido tartárico, bicarbonato sódico y estearato de magnesio y se variaron las cantidades de los otros tres ingredientes. En la Tabla 3 se presentan las fórmulas genéricas y en la Tabla 4, se dan las relaciones específicas de los polímeros para cada formulación.

El tamaño del lote fue 10 - 15 g. Se pesaron individualmente las cantidades necesarias, se colocaron en una bolsa de plástico y se mezclaron manualmente durante aproximadamente 5 minutos. Se prepararon los comprimidos pesando la cantidad necesaria, cargando el troquel de una prensa Carver de estación simple y se comprimió en la fuerza deseada. Se colocaron los comprimidos en bandejas de aluminio y se curaron durante 2 horas a ~65°C en un horno de aire. Tras el curado, se dejó que los comprimidos llegaran a la temperatura ambiente y se caracterizaron por disolución en agua. Se extrajeron muestras a los 30 minutos y se analizaron por HPLC en cuanto al clorhidrato de oxicodona. Se determinó porcentaje de clorhidrato de oxicodona liberado de la formulación.

Tabla 3. Composición de la formulación preparada en el Ejemplo 2

Componente	mg/comprimido
Clorhidrato de oxicodona	15,73
Ácido L-(+) tartárico	37,74
Bicarbonato sódico	42,37
Polyox 100K (WSR N-10)	x
Polyox 4 millones (WSR 301NF)	y
Klucel HXF	z
Estearato de magnesio	0,92
Total	185,01
Nota: Para los valores de x, y y z consultar la Tabla 4. La sumas de x, y y z fue 88,25 mg.	

Tabla 4. Composición y propiedades de los comprimidos preparados en el Ejemplo 2

Detalles de formulación (relaciones relativas)				% Oxicodona liberada a los 30 min	
ID	Polyox 100K (x)	Polyox 4 millones (y)	Klucel HXF (z)	Sin curar	Curada
EFF37-1	58,83	14,71	14,71	82,4	85,1
EFF37-2	14,71	14,71	58,83	60,5	57,9
EFF37-3	44,12	44,12	0,0	39,9	51,3
EFF37-4	0,0	0,0	88,25	79,2	80,7
EFF37-5	0,0	44,12	44,12	8,6	10,0
EFF37-6	88,25	0,0	0,0	60,0	57,9
EFF37-7	14,71	58,83	14,71	8,7	9,6
EFF37-8	29,42	29,41	29,42	47,9	52,7
EFF37-9	0,0	88,25	0,0	8,7	9,2
EFF37-10	44,12	0,0	44,12	79,1	84,0

Los datos de la Tabla 4 demuestran que, en unas cuantas formulaciones, el curado aumentó la liberación de clorhidrato de oxicodona (PA). Una serie de formulaciones presentaron resultados inesperados. Por ejemplo, la formulación EFF37-10, que contenía Polyox 100K y Klucel (peso molecular: ~1 millón) tuvo una mayor liberación que la formulación EFF37-6, que contenía solamente Polyox 100K (peso molecular: 100.000). Por otra parte, la formulación EFF37-1, que contenía los tres polímeros, tuvo una liberación superior a la de EFF37-6, que contenía solamente Polyox 100K.

Ejemplo 3. Formulaciones que comprenden diferentes tipos de Klucel

Para determinar si era posible utilizar otros tipos de Klucel en lugar de Klucel HXF, se prepararon formulaciones que contenían Klucel MXF, Klucel GXF o Klucel EXF. Se prepararon las formulaciones, tal como se ha descrito en el Ejemplo 2 anterior manteniendo constantes las cantidades del clorhidrato de oxicodona, ácido tartárico, bicarbonato sódico y estearato de magnesio al mismo tiempo que se variaron otros ingredientes. En algunas formulaciones se incluyen también talco y/o Pluronic F127. En la Tabla 5 se presentan las relaciones relativas de los polímeros y los componentes adicionales, así como la liberación de oxicodona a partir de las formulaciones.

Tabla 5. Composición y propiedades de los comprimidos preparados según el Ejemplo 3

Detalles de formulación (relaciones relativas)						% Oxicodona liberada a los 30 min	
ID	Polyox 100K (x)	Polyox 4 millones (y)	Tipo Klucel (z)	Pluronic F127	Talco	Sin curar	Curado
EFF38-1	14,71	14,71	HXF (58,83)	0,0	0,0	48,8	49,9
EFF38-2	14,71	14,71	MXF (58,83)	0,0	0,0	50,6	56,6

Detalles de formulación (relaciones relativas)						% Oxicodona liberada a los 30 min	
ID	Polyox 100K (x)	Polyox 4 millones (y)	Tipo Klucel (z)	Pluronic F127	Talco	Sin curar	Curado
EFF38-3	14,71	14,71	GXF (58,83)	0,0	0,0	30,1	36,1
EFF38-4	14,71	14,71	EXF (58,83)	0,0	0,0	42,7	36,2
EFF38-5	14,71	14,71	HXF (48,83)	0,0	10,00	53,6	71,3
EFF38-6	14,71	14,71	HXF (46,83)	2,00	10,00	67,2	88,0
Nota: x, y y z tienen las mismas connotaciones que en la Tabla 3.							

Los resultados de disolución demostraron que la disolución fue inferior en las formulaciones que contenían Klucel GXF o Klucel EXF (EFF-38-3 y EFF38-4). Esto fue inesperado ya que los pesos moleculares de los tipos GXF y EXF son inferiores que los de HXF o MXF. Se observó asimismo que la inclusión de talco o tanto talco como Pluronic aumentó la cantidad de PAF liberado (comparar las formulaciones EFF38-5 y EFF38-6 con EFF38-1). La mayor liberación impartida por el talco y Pluronic fue especialmente llamativa en los comprimidos curados.

Ejemplo 4. Formulaciones que contienen otros polímeros de bajo Pm

Para determinar si podía sustituirse por otros polímeros de bajo peso molecular Polyox 100K, se prepararon formulaciones que contenían polietilen glicol (PEG 8000) o Pluronic F127 en lugar de Polyox 100K. Se prepararon las formulaciones y se analizaron como en el Ejemplo 2. Otras formulaciones incluyeron talco. En la Tabla 6 se muestran los detalles de las formulaciones, así como la liberación de oxicodona desde las formulaciones.

Tabla 6. Composición y propiedades de los comprimidos preparados según el Ejemplo 4

Detalles de formulación (relaciones relativas)				% Oxicodona liberada a los 30 min		
ID	Polímero Bajo Pm (x)	Polyox 4 millones (y)	Klucel HXF (z)	Talco	Sin curar	Curado
EFF39-1	Polyox 100K 14,71	14,71	58,83	0,0	44,3	31,4
EFF39-2	PEG 8000 14,71	14,71	58,83	0,0	76,7	80,9
EFF39-3	Pluronic F127 14,71	14,71	58,83	0,0	62,3	68,0
EFF39-4	Pluronic F127 14,71	14,71	48,83	10,00	80,2	75,0
EFF39-5	Pluronic F127 14,71	31,77	31,77	10,00	11,1	14,8
Nota: x, y y z tienen las mismas connotaciones que en la Tabla 3						

Los datos de la Tabla 6 demuestran que PEG 8000 puede proporcionar propiedades de disolución similares a Polyox 100K, pero no Pluronic F127. Se descubrió sin embargo que la inclusión de talco junto con Pluronic F127 aumentó la cantidad de liberación (véase formulación EFF39-4).

Ejemplo 5. Formulaciones que comprenden ácido co-procesado con Kolliphor

Las formulaciones que comprenden los componentes de ácido y base de un sistema efervescente son susceptibles de efervescencia prematura en condiciones de un alto grado de humedad. Dichas formulaciones pueden tener un periodo de validez reducido y menor su estabilidad. En el siguiente ejemplo se detalla un método para procesar ácido tartárico con Kolliphor P407 (Pluronic F127) para reducir la sensibilidad a la humedad y reducir la probabilidad de efervescencia prematura. Se colocó ácido tartárico con Kolliphor P407 en una granuladora de alta cizalla equipada con un cuenco de 25 l. La relación entre el ácido tartárico y Kolliphor P407 fue 18,1/1.0 (w/w). Sin dejar de mezclar, se elevó la temperatura a 65 ºC. Una vez completado el proceso de fundido en caliente, se enfrió el recipiente a temperatura ambiente y se tamizó a través de un tamiz de 20 mallas. Se utilizó el material que pasaba por el tamiz para formular la mezcla que se muestra en la Tabla 7.

La mezcla de la Tabla 7 tuvo un tamaño de lote de 2700 g y se preparó del siguiente modo. Se mezcló ácido tartárico co-procesado con durante 5 minutos con talco micronizado en una mezcladora 4-qt V. A continuación, se mezcló durante 1 minuto con los demás ingredientes, a excepción del estearato de magnesio, en la mezcladora 8-qt V. A continuación, se añadió el estearato de magnesio a la mezcladora y se mezcló durante 3 minutos. Debe señalarse que EfferSoda®12 es bicarbonato sódico tratado térmicamente con una fina capa de carbonato sódico en su superficie. Se comprimió la mezcla final en una prensa para comprimidos rotatoria (prensa Manesty Beta) para producir comprimidos redondos. A continuación, se curaron los comprimidos durante 2 horas a 60 - 65°C en una revestidora de bandeja.

Tabla 7. Composición de la formulación preparada en el Ejemplo 5

Componente	mg/compr.	% en peso
HCl Oxicodona	15,00	5,00
Ácido tartárico co-procesado con Kolliphor P407	94,34	31,45
EfferSoda® 12	105,66	35,22
Polyox N10 LEO (100K)	37,56	12,52
Polyox WSR 301 NF LEO (4 millones)	19,13	6,38
Klucel HF	19,13	6,38
Talco micronizado (Pharma M)	7,56	2,52
Estearato de magnesio	1,62	0,54
Total	300,00	100,01

La dureza de los comprimidos antes del curado fue 5,5 kp lo cual aumentó a 14,4 kp al final del proceso de curado. La disolución del clorhidrato de oxicodona fue 91,7 % a los 30 minutos.

Ejemplo 6. Formulaciones que comprenden Polímeros hidrófilos adicionales

Es posible incluir otros polímeros hidrófilos en la formulación citada en el Ejemplo 5. En la Tabla 8 se exponen dos formulaciones (24-1 y 24-2), que tienen cada una un tamaño de lote de ~2700 g. En las dos formulaciones se utilizó ácido tartárico co-procesado con Kolliphor tal como se describe en el Ejemplo 5. La formulación 24-1 contenía carboximetil celulosa sódica y goma de xantana en lugar de Klucel HF. La formulación 24-2 contenía carboximetilcelulosa sódica, goma de xantana y Klucel HF. Los procesos de mezclado, compresión y curado fueron como los descritos en el Ejemplo 5. Se efectuó el curado calentando los comprimidos durante 2 horas a 70 – 75 °C.

Tabla 8. Composición de las formulaciones preparadas en el Ejemplo 6.

Componente	Formulación 24-1		Formulación 24-2	
	Mg/comprimido	% en peso	Mg/comprimido	% en peso
Clorhidrato de Oxicodona	15,7	3,68	15,7	3,68
Ácido tartárico co-procesado con Kolliphor P407	141,5	33,30	132,1	31,08
EfferSoda® 12	158,5	37,29	147,9	34,81
Polyox N10 LEO (100K)	52,0	12,24	52,0	12,24
Polyox WSR 301 NF LEO (4 millones)	15,,20	3,53	15,0	3,53
Carboxi metil celulosa sódica	20,0	4,71	20,0	4,71
Klucel HF	0,0	0,0	20,0	4,71
Goma de xantana	10,6	3,46	10,6	2,48
Talco micronizado (Pharma M)	10,1	2,39	10,1	2,39
Estearato de magnesio	1,6	0,38	1,6	0,38
Total	425,0	100,00	425,0	100,01

En la Tabla 9 se dan los datos de dureza y disolución para los comprimidos. Estos datos demuestran que las formulaciones que contienen polímeros hidrófilos adicionales retuvieron una buena dureza de comprimido y una excelente liberación de oxicodona.

Tabla 9. Datos de dureza y disolución para los comprimidos preparados según el Ejemplo 6

	Formulación 24-2		Formulación 24-1	
	Sin curar	Curado	Sn curar	Curado
Dureza media (kp)	~5	17,6	~5	18,7
Disolución en agua				
10 minutos	45,1	78,7	53,7	94,0
20 minutos	69,9	99,4	81,2	100,6

Ejemplo 7. Formulaciones que comprenden ácido y Kolliphor con y sin co-procesamiento

En este ejemplo se detallan las propiedades de dos formulaciones (31-1 y 33-1). La formulación (31-1) se preparó con ácido tartárico co-procesado con Kolliphor mientras que la formulación 33-1 empleó ácido tartárico y Kolliphor tal como se recibieron sin co-procesamiento. Todos los demás componentes fueron los mismos, tal como se puede apreciar según la Tabla 10. El tamaño del lote fue ~6 kg y se utilizó una mezcladora 16-qt V-, una prensa de comprimidos rotatoria. El curado se realizó a 70 – 75 °C en una revestidora de bandeja. Se comprimieron ambas formulaciones para dar comprimidos ovalados. En la Tabla 10 se dan los detalles de la formulación y los datos de disolución se muestran en la Tabla 11.

Tabla 10. Composición de las formulaciones preparadas en el Ejemplo 7.

Componente	Formulación 31-1		Formulación 33-1	
	Mg/comprimido	% en peso	Mg/comprimido	% en peso
Clorhidrato de Oxicodona	15,7	3,53	15,7	3,53
Ácido tartárico co-procesado con Kolliphor P407	127,4	29,98	0,0	0,0
Ácido L-(+)-tartárico	0,0	0,0	120,73	28,41
Kolliphor P407	0,0	0,0	6,67	1,57
EfferSoda® 12	142,6	33,55	142,6	33,55
Polyox N10 LEO (100K)	52,7	12,40	52,7	12,40
Polyox WSR 301 NF LEO (4 millones)	15,0	3,53	15,0	3,53
Carboximetil celulosa sódica	20,0	4,71	20,0	4,71
Hidroxipropilmetil celulosa	30,0	7,06	30,0	7,06
Goma de xantana	10,6	2,49	10,6	2,49
Talco micronizado (Pharma M)	10,1	2,38	10,1	2,38
Estearato de magnesio	1,6	0,38	1,6	0,38
Total	425,0	100,01	425,0	100,01

Tabla 11. Propiedades de los comprimidos preparados según el Ejemplo 7

	Formulación 31-1	Formulación 33-1
Dureza media (kp) antes del curado	6,1	8,1
Dureza media (kp) después del curado	23,7	26,8
% Oxicodona liberada en agua de comprimidos curados a los 15 minutos	93,6	93,8
Análisis de disuasión del abuso: Molienda durante 6 minutos		
% Partículas >250 micrómetros tras la molienda	73,22	91,89
Análisis de disuasión del abuso: Martilleado		
% Partículas >250 micrómetros tras martilleado	87,38	93,9

En la Tabla 11 se dan también los resultados de dos tipos de pruebas para determinar las características de disuasión del abuso de los comprimidos curados. En la prueba de molienda, se molieron los comprimidos durante 6 minutos en un molino de alta cizalla. Se llevó a cabo la prueba de tamizado del producto tosco resultante y se determinó el porcentaje de partículas gruesas con un tamaño de >250 micrómetros. En la prueba de martilleo, se colocaron los comprimidos entre dos bandejas de aluminio y se golpeó 10 veces con un martillo. Se trituró entre los dedos el producto resultante. Se determinó el tamaño de partícula y se registró el porcentaje de >250 micrómetros. Los valores superiores de estas pruebas se tomaron como indicadores de la disuasión del abuso. Este ejemplo reveló que la formulación 33-1 presentó mejores propiedades de disuasión del abuso.

Ejemplo 8. Formulaciones con y sin Kolliphor y/o talco

En este ejemplo, se evaluaron cuatro formulaciones (33-1, 33-2, 33-3 y 33-4) en las que se eliminaron Kolliphor y/o talco de algunas de las formulaciones. En la Tabla 2 se dan las composiciones en mg/comprimido. Se utilizaron ácido tartárico y Kolliphor tal como se recibieron sin co-procesamiento. Los lotes fueron de ~1 kg de tamaño y se prepararon utilizando una mezcladora 4-qt. Se prepararon comprimidos ovalados utilizando una prensa de comprimidos rotatoria y se curaron en una revestidora de bandeja durante 2 horas a ~72°C. Se revistieron los comprimidos curados en una revestidora de bandeja con materiales de recubrimiento Opadry distribuidos por Colorcon, Inc. Se analizaron los comprimidos en cuando a la dureza y la disolución. Al comparar las formulaciones 33-1 con 33-2, 33-3 y 33-4, está claro que es posible conseguir buenas características de disolución sin Kolliphor y/o talco en la formulación.

Tabla 12. Composiciones y propiedades de comprimidos preparados en el Ejemplo 8

Componente	Formulaciones			
	33-1	33-2	33-3	33-4
	Mg/compr.	Mg/compr.	Mg/compr.	Mg/compr.
Clorhidrato de Oxicodona	15,7	15,7	15,7	15,7
Ácido L-(+)-tartárico	120,73	120,73	120,73	120,73
Kolliphor P407	6,67	0,0	7,17	0,0
Talco micronizado	10	10,6	0,0	0,0
EfferSoda® 12	142,6	142,6	142,6	142,6
Polyox N10 LEO (100K)	52,7	54,5	55,9	58,7
Polyox WSR 301 NF LEO (4 millones)	15,0	15,7	16,1	16,9
Carboximetil celulosa sódica	20,0	21,0	21,5	22,6
Hidroxipropilmetil celulosa	30,0	31,4	32,2	33,9
Goma de xantana	10,6	11,1	11,4	12
Estearato de magnesio	1,6	1,7	1,7	1,8

Componente	Formulaciones			
	33-1	33-2	33-3	33-4
	Mg/compr.	Mg/compr.	Mg/compr.	Mg/compr.
Total	425,0	425,0	425,0	425,0
Propiedades				
Dureza de comprimidos sin curar (kp)	8,12	8,32	9,9	13,2
Dureza de comprimidos curados (kp)	26,8	23,4	18,4	28,4
Dureza de comprimidos curados (kp)	28,0	25,8	19,8	30,7
% oxicodona liberada en agua a los 15 minutos	93,8	93,6	95,1	90,2

Ejemplo 9. Otras modificaciones de la formulación

Se prepararon formulaciones en este ejemplo (37-7, 37-8, 37-9 y 37-10) en tamaños de lote de ~25 g mezclando los componentes en bolsas de plástico. Se utilizaron ácido tartárico y Kolliphor según se recibieron, sin co-procesamiento. Se prepararon comprimidos ovalados utilizando una prensa de una sola estación y se curaron en un horno de aire a ~70°C durante 2 horas. Se evaluaron los comprimidos curados según la dureza y el martilleo. En la Tabla 13 se resumen los resultandos. El rendimiento de Kolliphor y PEG 3350 fue comparable (Formulaciones 37-8 y 37-9). La formulación sin contenido en Kolliphor ni en PEG 3350 tuvo un buen rendimiento también (37-10). Las formulaciones 37-8 y 37-7 difirieron en su contenido en Polyox 100K. Un mayor nivel de Polyox 100K en la formulación (37-7) dio una mejor resistencia de triturado tal como se observa en los datos del tamaño de partícula.

Tabla 13. Composiciones y propiedades de comprimidos preparados en el Ejemplo 9

Componente	Formulaciones			
	33-7	33-8	33-9	33-10
	Mg/compr.	Mg/compr.	Mg/compr.	Mg/compr.
Clorhidrato de Oxicodona	31,3	31,3	31,3	31,3
Ácido L-(+)-tartárico	126,0	131,5	131,5	132,9
Kolliphor P407 micronizado	2,9	2,9	0,0	0,0
Polietilen glicol (PEG 3350)	0,0	0,0	2,9	0,0
EfferSoda® 12	148,9	155,3	155,3	156,9
Polyox N10 LEO (100K)	98,7	86,9	86,9	86,9
Polyox WSR 301 NF LEO (4 millones)	14,7	14,7	14,7	14,7
Carboximetil celulosa sódica	20,0	20,0	20,0	20,0
Methocel K100M CR	30,0	30,0	30,0	30,0
Goma de xantana	10,6	10,6	10,6	10,6
Estearato de magnesio	1,9	1,9	1,9	1,9
Total	485,0	485,0	485,0	485,0
Propiedades de abuso				
Dureza media (kp)	27,5	24,1	23,3	23,2
% partículas >250 micrómetros tras martilleado	94,2	91,1	94,5	92,7

Ejemplo 10. Otras modificaciones de formulación

Se prepararon formulaciones en este ejemplo utilizando ácido tartárico y PEG 3350 según se recibieron. Las composiciones se presentan en la Tabla 14. El tamaño del lote fue 100 g. Se prepararon las mezclas en bolsas de plástico y los comprimidos con una prensa de una sola estación. Se curaron los comprimidos en un horno a ~70°C durante 2 horas. Se evaluaron los comprimidos en cuanto a la liberación de oxicodona y mediante pruebas de disuasión del abuso (véase la Tabla 14, en cuanto a los datos.

Tabla 14. Composiciones y propiedades de los comprimidos preparados en el Ejemplo 10

	Formulaciones						
	44-1	44-5	44-6	44-7	44-8	44-9	44-10
Componente	% en p	% en p	% en p	% en p	% en p	% en p	% en p
Clorhidrato de Oxicodona	6,41	6,41	9,24	8,66	7,33	7,15	8,07
Ácido L-(+)-tartárico	25,94	0,0	37,38	0,0	29,64	28,92	32,63
KH_2PO_4	0	25,94	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
EfferSoda® 12	30,62	30,62	0,0	41,34	34,99	34,14	38,52
PEG 3350	0,60	0,60	0,86	0,81	0,68	0,67	0,75
Polyox N10 LEO (100K)	20,52	20,52	29,57	27,70	23,44	11,38	0,0
Polyox WSR 301 NF LEO (4 millones)	3,03	3,03	4,37	4,09	3,46	3,38	3,81
Carboximetil celulosa sódica	4,12	4,12	5,94	5,57	0,0	4,60	5,19
Methocel K100M CR	6,19	6,19	8,92	8,35	0,0	6,90	7,78
Goma de xantana	2,19	2,19	3,15	2,95	0,0	2,44	2,75

	Formulaciones						
	44-1	44-5	44-6	44-7	44-8	44-9	44-10
Componente	% en p	% en p	% en p	% en p	% en p	% en p	% en p
Estearato de magnesio	0,39	0,39	0,56	0,53	0,45	0,44	0,49
Total (%)	100	100	100	100	100	100	100
Peso de comprimido (mg)	485	485	344	366	408	431	376
Propiedades							
% de fármaco liberado en agua en 20 minutos							
Comprimidos sin curar	81,9	97,7	11,7	1,8	99,2	72,0	23,5
Comprimidos curados	95,8	90,5	13,8	2,3	100,5	91,7	23,7
Prueba de disuasión del abuso (molienda)							
% de partículas >250 micrómetros tras molienda	68,5	47,9	85,9	44,2	72,2	55,8	9,3

Se llegó a las siguientes conclusiones a partir de los datos de la Tabla 14: (i) Reducir el nivel de PEO 100 K disminuyó la disolución de los comprimidos sin curar a pesar del aumento de los agente de efervescencia (comparar 44-9 y 44-1); (ii) eliminar los polímeros de formación de gel aumentó la disolución (44-8); (iii) eliminar POLYOX (PEO 100K) de bajo peso molecular disminuyó la disolución (44-10) y el curado en este caso no aumentó la disolución; (iv) Los datos para las formulaciones 44-6 y 44-7 demostraron que los componentes tanto ácido como base son necesarios para conseguir una buena disolución y (v) se pueden sustituir ácido tartárico, un ácido orgánico por un ácido inorgánico (Formulaciones 44-1 y 44-5).

REIVINDICACIONES

1. una composición farmacéutica que comprende al menos un principio activo farmacéutico (PAF) que tiene potencial para el abuso o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 20 % a 35 % en peso de al menos un polímero hidrófilo de bajo peso molecular que tiene un peso molecular promedio de no más de 200.000 Daltons, de 1 % a 15 % en peso de al menos un polímero hidrófilo de alto peso molecular que tiene un peso molecular promedio de al menos 400.000 Daltons y de 50 % a 70 % en peso de un sistema efervescente, donde cuando se muele la composición farmacéutica durante 6 minutos para formar partículas, más de un 30 % de las partículas tiene un diámetro promedio de más de 250 micrómetros.

2. La composición farmacéutica de reivindicación 1, donde el al menos un polímero hidrófilo de bajo peso molecular que tiene un peso molecular promedio de no más de 200.000 Daltons se selecciona entre un polióxido de alquileno, un éter de celulosa, un polialquilen glicol, un poloxámero y combinaciones de los mismos.

3. La composición farmacéutica de reivindicaciones 1 o 2, donde el al menos un polímero hidrófilo de alto peso molecular que tiene un peso molecular promedio de al menos 400.000 Daltons se selecciona entre polióxido de alquileno, un éter de celulosa, un polisacárido y combinaciones de los mismos.

4. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el sistema efervescente comprende a) un componente ácido seleccionado entre un ácido orgánico, un ácido inorgánico y combinaciones de los mismos y b) un componente base seleccionado entre un bicarbonato de metal alcalino, un bicarbonato de metal alcalinotérreo, un carbonato de metal alcalino, un carbonato orgánico y combinaciones de los mismos.

5. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el al menos un PAF es un opioide o una combinación de un opioide y un analgésico no opioide y el opioide se selecciona entre oxicodona, oximorfona, hidrocodona, hidromorfona, codeína y morfina.

6. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde la composición farmacéutica es una forma farmacéutica sólida oral.

7. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la composición farmacéutica tiene una dureza de al menos 10 kilopondios.

8. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde más de 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 95 % de las partículas tiene un diámetro promedio superior a 250 micrómetros.

9. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde la composición farmacéutica disuade del abuso formando una mezcla viscosa o un gel cuando entra en contacto con 3 ml a 10 ml de un disolvente adecuado.

10. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde la composición farmacéutica libera al menos 70 % del al menos un PAF en 45 minutos cuando se mide utilizando un procedimiento *in vitro* aprobado por la USP.

11. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde el al menos un polímero hidrófilo de bajo peso molecular que tiene un peso molecular promedio de no más de 200.000 Daltons se selecciona entre polióxido de etileno, hidroxipropilmetil celulosa, carboximetil celulosa sódica, polietileno glicol, un poloxámero y combinaciones de los mismos; el al menos un polímero hidrófilo de alto peso molecular que tiene un peso molecular promedio de al menos 400.000 Daltons se selecciona entre polióxido de etileno, goma de xantana, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa y combinaciones de los mismos; el sistema efervescente comprende a) un componente ácido seleccionado entre un ácido orgánico, un ácido inorgánico y combinaciones de los mismos y b) un componente base seleccionado entre un bicarbonato de metal alcalino, un bicarbonato de metal alcalinotérreo, un carbonato de metal alcalino, un carbonato orgánico y combinaciones de los mismos; y el al menos un PAF es un opioide seleccionado entre oxicodona, oximorfona, hidrocodona, hidromorfona, codeína y morfina.

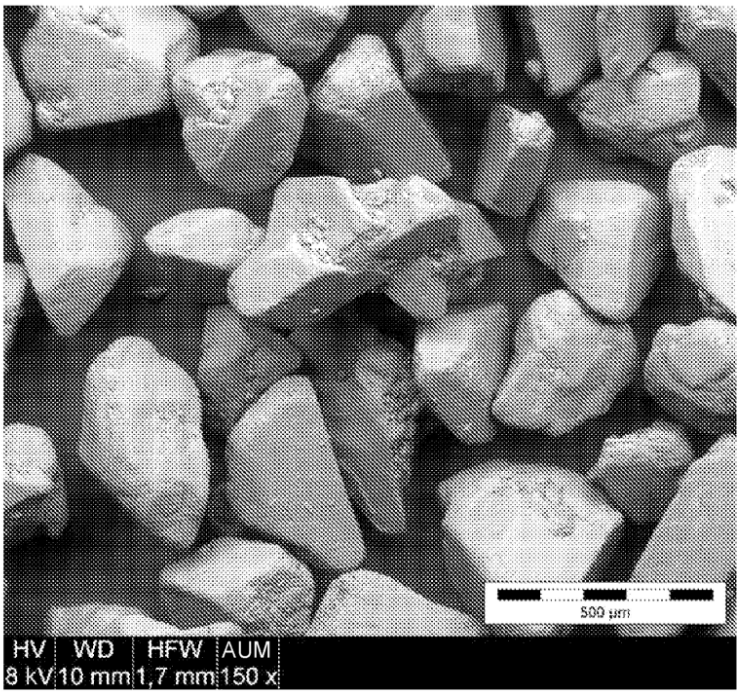
12. Un proceso para preparar una forma farmacéutica sólida de la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde el proceso comprende:

a) formar una mezcla que comprende el al menos un principio activo farmacéutico (PAF) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el al menos un polímero hidrófilo de bajo peso molecular que tiene un peso molecular promedio de no más de 200.000 Daltons, el al menos un polímero hidrófilo de alto peso molecular que tiene un peso molecular promedio de al menos 400.000 Daltons y el sistema efervescente;
b) conformar la mezcla en una unidad de dosis sólida; y
c) calentar unidad de dosis sólida para producir la forma farmacéutica sólida.

13. El proceso de reivindicación 12, que comprende además el revestimiento de la forma farmacéutica sólida con un

revestimiento.

A


500 µm
HV
8 kV
WD
10 mm
HFW
1,7 mm
AUM
150 x

B

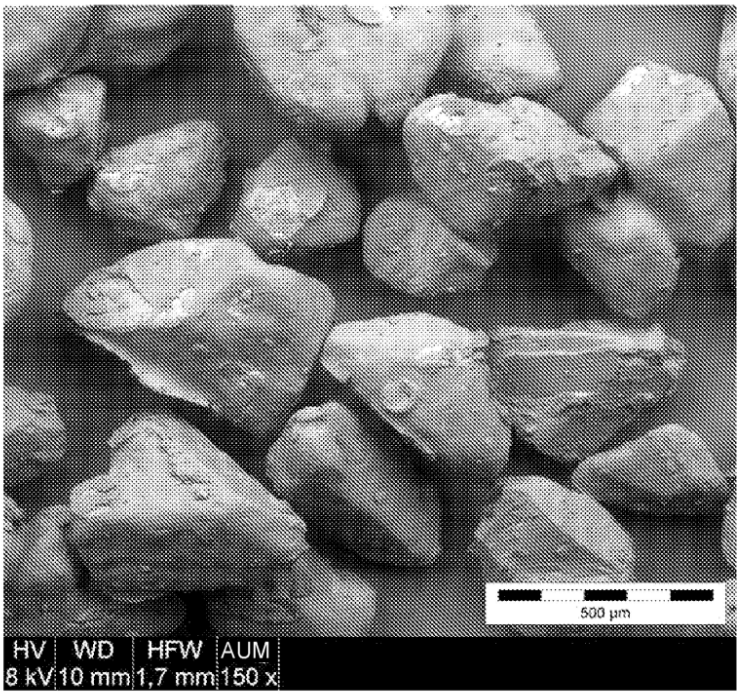

500 µm
HV
8 kV
WD
10 mm
HFW
1,7 mm
AUM
150 x

FIG. 1

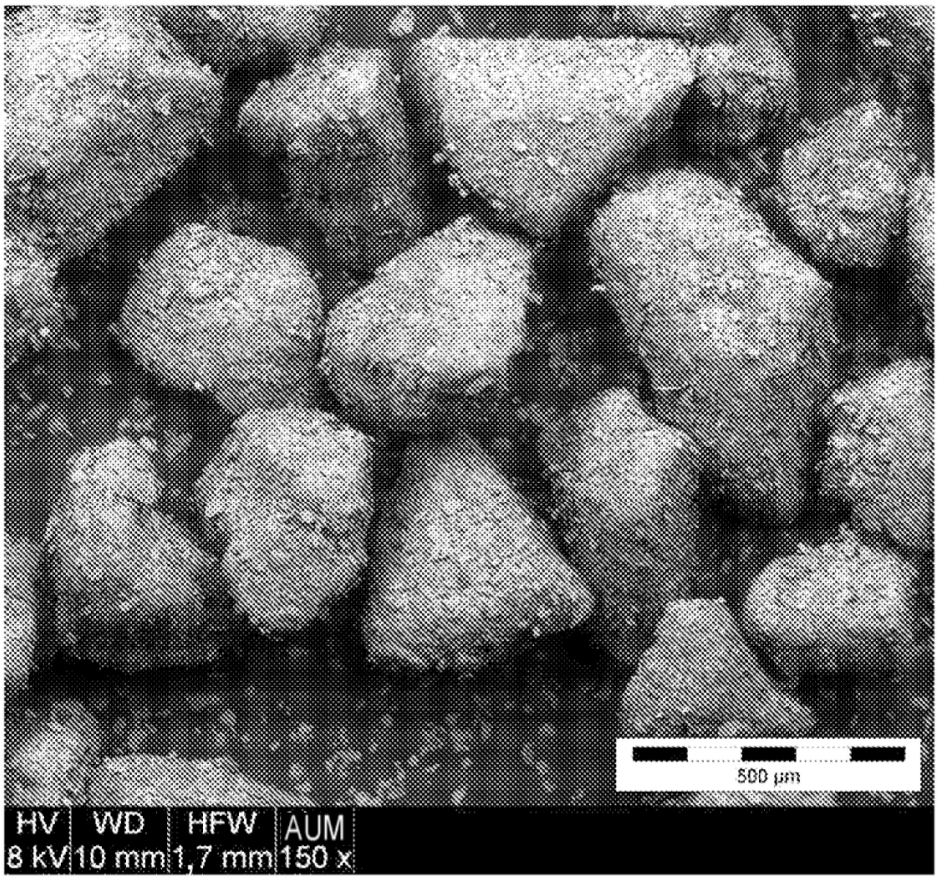
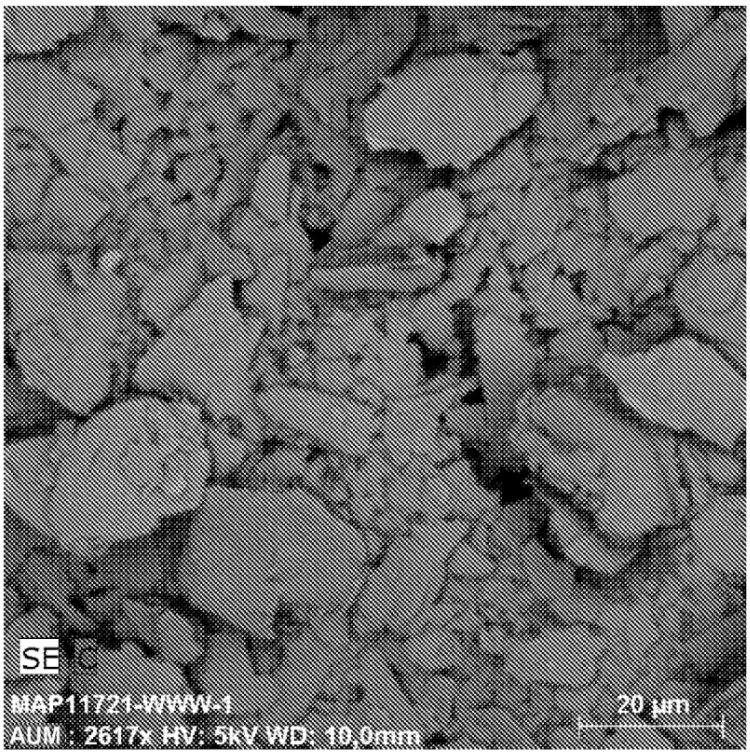


FIG. 1C

A


SE
MAP11721-WWW-1
AUM : 2617x HV: 5kV WD: 10,0mm
20 µm

B

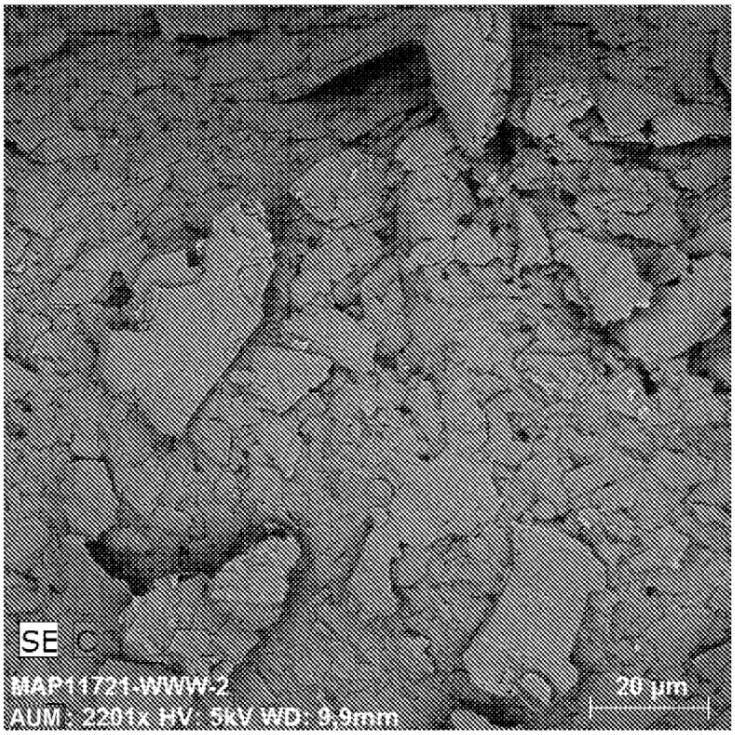

SE
MAP11721-WWW-2
AUM : 2201x HV: 5kV WD: 9,9mm
20 µm

FIG. 2