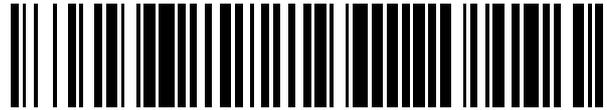


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 700 517**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/196** (2006.01)  
**A61K 9/48** (2006.01)  
**A61K 9/06** (2006.01)  
**A61K 9/08** (2006.01)  
**A61K 9/10** (2006.01)  
**A61K 47/14** (2007.01)  
**A61K 47/26** (2006.01)  
**A61K 47/36** (2006.01)  
**A61K 47/44** (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2014 PCT/EP2014/055045**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014 WO14140231**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2014 E 14711201 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.09.2018 EP 2968129**

54 Título: **Cápsula resistente al abuso**

30 Prioridad:

**15.03.2013 US 201361794714 P**  
**11.03.2014 US 201414204259**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**18.02.2019**

73 Titular/es:

**R.P. SCHERER TECHNOLOGIES, LLC (100.0%)**  
**2215 Renaissance Drive Suite B**  
**Las Vegas, Nevada 89119, US**

72 Inventor/es:

**WENGNER, SIMONE**

74 Agente/Representante:

**CAMPello ESTEBARANZ, Reyes**

ES 2 700 517 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**

Cápsula resistente al abuso

**5 CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere en general a una formulación de cápsula de liberación inmediata o prolongada que es resistente al abuso parenteral de principios farmacéuticos activos susceptibles al abuso, tales como opiáceos, opioides, tranquilizantes, estimulantes y narcóticos.

10

**DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA RELACIONADA**

Muchos principios farmacéuticos activos, además de tener una excelente actividad en su aplicación apropiada, también tienen un potencial de adicción, es decir, pueden ser utilizados por un adicto para producir efectos distintos a los previstos. Por ejemplo, los analgésicos opioides, que son muy activos en la lucha contra el dolor grave a muy intenso, se usan con frecuencia por los adictos para inducir un estado de narcosis o euforia. Típicamente, una dosis particular de un analgésico opioide es más potente cuando se administra por vía parenteral en comparación con la misma dosis administrada por vía oral. Un modo popular de abuso de las formulaciones de opioides orales implica la extracción del opioide de la forma de dosificación y la posterior inyección del opioide (utilizando cualquier vehículo adecuado para la inyección, tal como una jeringa de insulina) para lograr un "colocón".

20

Este problema de abuso se conoce bien por las industrias farmacéutica y médica, y se han ideado diversos métodos para obviar dicho abuso.

25 La Patente de Estados Unidos N.º 7.842.307 (de Purdue Pharma L.P.) divulga formas de dosificación oral que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un analgésico opioide, un antagonista opioide y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. La forma de dosificación incluye además un agente gelificante en una cantidad eficaz para impartir una viscosidad inadecuada para la administración seleccionada del grupo que consiste en administración parenteral y nasal a una mezcla solubilizada formada cuando la forma de dosificación se tritura y se mezcla con aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 ml de un líquido acuoso. El principio farmacéutico activo que está suspendido en soluciones de alta viscosidad no es apto para el abuso a través de inyecciones intravenosas.

30

La Solicitud de Patente Británica GB 2 238 478 A (de Farmitalia Carlo Erba Ltd y RP Scherer Limited) se refiere a una forma de dosificación unitaria farmacéutica que comprende una cubierta de cápsula de gelatina blanda o una cápsula de gelatina dura de dos piezas rellena con una benzodiazepina (preferiblemente temazepam) en un gel que comprende al menos el 63 % de polietilenglicol 600, al menos el 4 % en peso de polietilenglicol 4000 o 6000, y al menos el 21 % en peso de un polietilenglicol intermedio. Esto pretende resolver el problema del abuso utilizando una formulación que es demasiado viscosa para ser expulsada desde una jeringa.

40

La Patente de Estados Unidos N.º 7.230.005 (de Controlled Chemicals, Inc.) se refiere a resolver el problema de abuso analizado anteriormente convirtiendo el principio farmacéutico activo en un profármaco de éster poco absorbido u otro derivado de profármaco antes de la formulación. El procesamiento mecánico de comprimidos o cápsulas que contienen el profármaco no libera el API activo. Los comprimidos y las perlas de cápsulas que contienen profármacos u otros fármacos pueden formularse con una cantidad suficiente de un agente espesante para impedir la administración intravenosa inapropiada de formulaciones que no están indicadas para estos modos de administración.

45

El documento WO 2010/044842 A1 (de Univ. Tennessee) se refiere a resolver el problema del abuso incluyendo una cantidad eficaz de agente de embolización (es decir, agente de coagulación) que causa la producción de un émbolo sólido o semisólido o un bloqueo después de la manipulación. Los ejemplos adecuados de agentes embólicos son trombina, polímero de diacetato de celulosa, albúmina, gelatina, fibrinógeno, lactoglobulina, inmunoglobulina, actina, acrilamida, poliacrilonitrilo, poliuretano, acetato de polivinilo, nitrocelulosa y copolímeros de uretano/carbonato y copolímeros de estireno/ácido maleico y polímeros sensibles al pH que consisten en copolímeros de metacrilato de metilo y butilo y metacrilatos de dimetilaminoetilo.

55

La Patente de Estados Unidos N.º 8.202.542 (de TrisPharma) divulga una formulación de comprimido de liberación modificada de un fármaco opioide unido a una resina de intercambio iónico, recubierta con un recubrimiento híbrido que comprende un recubrimiento de barrera que contiene un polímero de acetato de polivinilo y un plastificante y un

polímero entérico mezclado con el mismo.

El documento WO 2013/003845 A1 (de Neos Therapeutics, LP) se refiere a formas de dosificación de fármacos orales diseñadas para reducir el potencial de adicción de una forma de dosificación oral de un analgésico opiáceo. La forma de dosificación de fármaco oral comprende una primera población de partículas de complejo fármaco-resina que comprenden una cantidad analgésicamente eficaz de un fármaco opiáceo recubierto con un recubrimiento de barrera de difusión permeable al agua; y una segunda población de partículas de complejo de resina de intercambio iónico que comprenden un agente aversivo recubierto con un recubrimiento de polímero suficiente para prevenir sustancialmente la liberación del agente aversivo en condiciones de uso normales. El problema del abuso se aborda usando dos partículas diferentes dentro de la forma de dosificación líquida o sólida.

La Patente Europea N.º 1 611 880 B1 (de Altergon S.A.) se refiere a superar el problema del abuso proporcionando composiciones farmacéuticas de fármacos conocidos como narcóticos de reemplazo utilizados en la terapia de adicción a medicamentos, tal como metadona y/o sus sales, preferiblemente su clorhidrato, en una matriz uniforme de gel blando para tomar por vía oral sin masticar. La matriz uniforme tiene la forma y el tamaño de una píldora o cápsula de una determinada formulación. La formulación está totalmente gelatinizada, es decir, se incorpora uniformemente dentro de la matriz de gel blando.

El documento US 2010/0099696 A1, se refiere a una formulación de dosificación oral que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco susceptible de abuso y una cantidad eficaz de un agente de embolización que provoca la producción de un émbolo sólido o semisólido o un bloqueo después de manipulación. El agente de embolización es un polímero dependiente del pH tal como metacrilato, polímero a base de celulosa, y ftalato.

La Patente de Estados Unidos N.º 7.776.314 (de Grunenthal) se refiere a una forma de administración sólida, protegida del abuso parenteral y que contiene al menos un agente de aumento de la viscosidad además de una o más sustancias activas que tienen potencial de adicción parenteral. El agente forma, cuando se añade una cantidad mínima necesaria de un líquido acuoso, sobre la base de un extracto obtenido de la forma de administración, un gel preferiblemente inyectable que permanece visualmente distinto cuando se introduce en otra cantidad de un líquido acuoso.

La Patente de Estados Unidos N.º 7.510.726 (de Acura Pharmaceuticals, Inc.) se refiere a una forma de dosificación disuasoria del abuso de los opiáceos, en la que se combina una cantidad analgésicamente eficaz de analgésico opiáceo con un polímero para formar una matriz. La formación de un gel de alta viscosidad es el resultado de exponer la forma de dosificación sólida al agua.

La Patente de Estados Unidos N.º 7.399.488 (de Collegium Pharmaceutical, Inc.) se refiere a una composición farmacéutica disuasoria del abuso en la que se modifica un fármaco para aumentar su lipofilicidad. En formas de realización preferidas, el fármaco modificado se dispersa homogéneamente dentro de micropartículas compuestas por un material que es lentamente soluble o no soluble en agua. En algunas formas de realización, el fármaco que contiene micropartículas o partículas de fármaco es insoluble en agua, pero puede degradarse enzimáticamente por las enzimas presentes en el tracto gastrointestinal humano.

La Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N.º 2009/0215808 (de Durect Corp.) se refiere a una composición farmacéutica oral que es resistente al abuso, y a su uso para administrar el principio farmacéutico activo.

El documento US 2010/0249045 (de Theraquest Biosciences, Inc.) se refiere a composiciones farmacéuticas resistentes al abuso de opiáceos y composiciones farmacéuticas de liberación prolongada. Todas las formulaciones parecen ser para cápsulas.

El documento WO 2010/105672 A1 (de EvonikRöhm GmbH) se refiere a una composición farmacéutica de liberación controlada, que comprende un núcleo que comprende un principio activo farmacéutico, mediante lo cual el núcleo está recubierto por una capa de recubrimiento que confiere resistencia al etanol que tiene el efecto de conferir al perfil de liberación del principio farmacéutico activo resistencia a la influencia del etanol. Se enseñan las diferentes técnicas de recubrimiento y las formulaciones relacionadas con las mismas.

El documento WO 2010/066034 A1 (de Paladin Labs Inc.) se refiere a nuevas formulaciones narcóticas que tienen un potencial de adicción de inyección reducido. Se proporciona una formulación farmacéutica oral que dificulta la extracción del principio farmacéutico activo, en particular en disolventes acuosos y alcohólicos, y por lo tanto, evita, o

al menos reduce significativamente, el potencial de adicción, mientras que supuestamente permite que la formulación farmacéutica libere el principio farmacéutico activo en el tracto gastrointestinal tras la ingestión para permitir el efecto farmacológico deseado. La formulación del fármaco está en forma de un comprimido, que comprende una sal del principio farmacéutico activo susceptible de abuso, y un agente alcalinizante para reducir la solubilidad del fármaco en soluciones no ácidas.

El documento US 2007/215511 (Tris Pharma) se refiere a un complejo de fármaco-resina de intercambio iónico recubierto útil en la preparación de formulaciones de liberación modificada. El complejo de resina comprende un fármaco farmacéuticamente activo unido a una resina de intercambio iónico farmacéuticamente aceptable y que tiene un recubrimiento de barrera polimérico no iónico, permeable al agua, de alta resistencia a la tracción. El complejo se puede mezclar con una base de suspensión para producir una suspensión líquida.

El documento US 2005/0271594 (Groenewoud) se refiere a una composición farmacéutica resistente al abuso que incluye una sustancia oleosa, al menos un principio activo con potencial de adicción, y una cápsula. El principio activo se mezcla en la sustancia oleosa, que se coloca en la cápsula.

El documento US 2009/0232887 (Odidi et al.) se refiere a una composición de pasta farmacéutica que comprende un principio activo tal como una sustancia adictiva, un agente de liberación controlada, y un vehículo acuoso o no acuoso farmacéuticamente adecuado. La composición puede comprender uno o más de una arcilla, o una sustancia oleosa, cerosa o grasa. La composición se puede rellenar en una cápsula u otro dispositivo dispensador. La composición puede reducir la descarga de dosis del principio activo.

El documento US 2009/0082466 (Babul) se refiere a composiciones farmacéuticas de liberación prolongada para prevenir o minimizar el riesgo de abuso de opioides y/o la toxicidad de los opioides por manipulación deliberada o involuntaria. Las composiciones incluyen (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de agonista opioide o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una mezcla del mismo; (b) uno o más compuestos seleccionados de: (i) aceites vegetales hidrogenados de Tipo I o Tipo II; (ii) estearatos y diestearatos de polioxietileno; (iii) monoestearato de glicerol; (iv) ceras poco solubles en agua y de alto punto de fusión (p.f. = 45 a 100 °C); y (c) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que comprende un tixótropeo y un modificador de la velocidad de liberación. El tixótropeo y el modificador de la velocidad de liberación pueden proporcionar una mayor disuasión del abuso.

El documento US 2009/0123386 (Young) se refiere a cápsulas de cubierta dura rellenas con un principio farmacéuticamente activo y se describe al menos un modificador, seleccionado para prevenir el abuso del medicamento. El modificador puede tener un alto punto de fusión y, por lo tanto, fundirse a una temperatura demasiado alta para inyectar o ser insoluble en líquido, con una densidad inferior a 1, para evitar la "adicción" de bebidas. El modificador también puede ser una sustancia cerosa que no se puede triturar, un modificador de viscosidad, un tinte o un modificador de sabor.

El problema de abuso que la presente invención mitiga se basa en la obtención ilícita del principio farmacéutico activo susceptible de abuso de una cápsula que comprende un relleno que a su vez comprende el principio farmacéutico activo susceptible de abuso.

Los usuarios de fármacos pueden recuperar el relleno y/o tratar el relleno para obtener el principio farmacéutico activo del mismo. Dicho tratamiento incluye solubilizar el relleno con una pequeña cantidad de agua, tal como aproximadamente 5 ml de agua por 1 cápsula. Esta mezcla luego se calienta, se hierve opcionalmente y se filtra a través de un filtro, tal como un filtro de cigarrillo, en una jeringa hipodérmica. Tal jeringa puede ser una jeringa de insulina equipada con una aguja. Las jeringas que se usan para inyecciones de insulina típicamente comprenden agujas de calibre 20 a 31. Típicamente, debido a los problemas de viscosidad, el usuario de fármacos ilícitos seleccionará agujas de calibre relativamente más grueso, tal como una aguja de calibre 20 (aproximadamente 0,91 mm de diámetro exterior, 0,60 mm de diámetro interno).

## RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere al desarrollo de una formulación de cápsula de liberación inmediata o una formulación de cápsula de liberación prolongada, que mitiga el abuso de principios farmacéuticos activos susceptibles de abuso mediante inyección intravenosa directa. Las reivindicaciones divulgan un líquido resistente al abuso parenteral adecuado para la encapsulación en una cápsula, que comprende: (a) un principio farmacéutico activo susceptible de abuso seleccionado de opiáceos, opioides, tranquilizantes, estimulantes y narcóticos; (b) un

vehículo hidrófilo seleccionado de macrogol 400, macrogol 600, macrogol 1500, propilenglicol, glicerol y agua; (c) un tensioactivo seleccionado de ricinoleato de macrogol glicerol, monolaurato de sorbitol, hidroxistearato de macroglicerol, polisorbatos y glicéridos de caprilcaproilmacrogol-8; (d) un estabilizador de sílice anhídrica coloidal; y (e) cualquiera de (i) un potenciador de la viscosidad; o (ii) una resina de intercambio iónico; de manera que una mezcla de 250 a 1000 miligramos del líquido resistente al abuso con 5 mililitros de agua en el punto de ebullición de la mezcla forme una fase viscosa, en la que el 33 % o menos del principio farmacéuticamente activo se puede recuperar de la fase viscosa extraído con una aguja de 25 milímetros que tiene un diámetro interno de 0,60 milímetros.

10 Uno de los aspectos de la presente invención es proporcionar una cápsula que comprenda una formulación de relleno resistente a la manipulación que, cuando se mezcle con agua y se caliente, dé como resultado una mezcla turbia y burbujeante que no sea inyectable con una jeringa de insulina estándar.

Hay varias características diferentes que pueden hacer que la formulación de relleno sea resistente al abuso. Una característica que hace que la formulación de relleno sea resistente al abuso es que la viscosidad aumenta al calentar o hervir la formulación en agua. La viscosidad de la mezcla aumenta a un nivel tal que es difícil o imposible llenar la jeringa de insulina con la mezcla. Bajo una forma de realización de la invención, la viscosidad de la mezcla calentada aumenta hasta un nivel que puede no ser administrable incluso a través de agujas con los diámetros más grandes comúnmente usadas en la administración de insulina.

20 La segunda característica que hace que una formulación de relleno sea resistente al abuso es que, tras calentar o hervir la mezcla del relleno con agua, se producen burbujas en la mezcla. La presencia de dichas burbujas hace que sea más difícil introducir la mezcla en la jeringa. Las burbujas también tienen un efecto disuasorio ya que los usuarios de drogas intravenosas tienden a evitar la introducción de burbujas de aire en el torrente sanguíneo debido a su miedo a la embolia gaseosa.

Aunque existen muchas combinaciones de los componentes de relleno que pueden funcionar bien para administrar el principio farmacéutico activo, fue sorprendente que solo ciertas combinaciones de los componentes dan como resultado formulaciones de relleno resistentes al abuso parenteral.

30 En general, la presente invención se refiere a un líquido resistente al abuso parenteral adecuado para la encapsulación en una cápsula.

En el primer aspecto de la presente invención, el líquido resistente al abuso parenteral adecuado para la encapsulación en una cápsula comprende: (a) un principio farmacéutico activo susceptible de abuso seleccionado de opiáceos, opioides, tranquilizantes, estimulantes y narcóticos; (b) un vehículo hidrófilo seleccionado de macrogol 400, macrogol 600, macrogol 1500, propilenglicol, glicerol y agua; (c) un tensioactivo seleccionado de ricinoleato de macrogol glicerol, monolaurato de sorbitol, hidroxistearato de macroglicerol, polisorbatos y glicéridos de caprilcaproilmacrogol-8; (d) un estabilizador de sílice anhídrica coloidal; y (e) cualquiera de (i) un potenciador de la viscosidad; o (ii) una resina de intercambio iónico; de manera que una mezcla de 250 a 1000 miligramos del líquido resistente al abuso con 5 mililitros de agua en el punto de ebullición de la mezcla forme una fase viscosa, en la que el 33 % o menos del principio farmacéuticamente activo se puede recuperar de la fase viscosa extraído con una aguja de 25 milímetros que tiene un diámetro interno de 0,60 milímetros. En otro aspecto, la fase viscosa no puede pasar a través de una aguja de 25 milímetros que tiene un diámetro interno de 0,60 milímetros. En un aspecto de la presente invención, el tensioactivo es un concentrado de fosfatidilcolina.

En otro aspecto, el vehículo hidrófilo es uno de macrogol 400, macrogol 600, macrogol 1500, propilenglicol, glicerol y agua.

50 En otro aspecto de la presente invención, el líquido resistente al abuso parenteral adecuado para la encapsulación en una cápsula comprende: un potenciador de la viscosidad que es una goma seleccionada de goma arábica, pectina, agar, tragacanto, goma guar, goma xantana, goma garrofín, goma de tara, goma karaya, goma gellan, goma welan y goma rhamnan. En otro aspecto de la presente invención, la goma es goma xantana.

55 En otro aspecto de la presente invención, el líquido resistente al abuso parenteral adecuado para la encapsulación en una cápsula comprende una resina de intercambio iónico seleccionada del grupo que consiste en resina de polacrilex, poliestireno sulfonato de sodio, poliacrilina de potasio y resina de colestiramina; y (c) un tensioactivo.

En otro aspecto de la presente invención, el líquido resistente al abuso parenteral adecuado para la encapsulación

en una cápsula comprende un tensioactivo de polisorbato. En aún otro aspecto, el líquido resistente al abuso parenteral comprende un tensioactivo de polisorbato seleccionado de polisorbato 80, polisorbato 20, monolaurato de polioxietilen (20) sorbitán, monopalmitato de polioxietilen (20) sorbitán, monoestearato de polioxietilen (20) sorbitán, y monooleato de polioxietilen (20) sorbitán.

5

En otro aspecto de la presente invención, el líquido resistente al abuso parenteral adecuado para la encapsulación en una cápsula comprende macrogol, glicéridos de caprilcaproil macrogol-8, agua y glicerol.

En otro aspecto de la presente invención, el líquido resistente al abuso parenteral adecuado para la encapsulación en una cápsula comprende fosfatidilcolina, propilenglicol y glicéridos de caprilcaproil macrogol-8.

En otro aspecto de la presente invención, el líquido resistente al abuso parenteral adecuado para la encapsulación en una cápsula comprende: (a) un principio farmacéutico activo susceptible de abuso seleccionado del grupo que consiste en opiáceos, opioides, tranquilizantes, estimulantes y narcóticos; (b) del 2 al 20 % de resina de intercambio iónico o del 0,2 al 0,5 % de goma xantana; (c) del 40 al 60 % en peso de Macrogol 600, del 3 al 6 % de glicerol, y del 0,5 al 10 % de agua; y del 15 al 25 % en peso de glicéridos de caprilcaproil macrogol-8; y (d) del 3 al 10 % de sílice anhidra coloidal; en donde los porcentajes en peso se calculan con respecto al peso total del líquido resistente al abuso parenteral; y de tal forma que una mezcla de aproximadamente 250 a aproximadamente 1000 miligramos del líquido resistente al abuso con 5 mililitros de agua en el punto de ebullición de la mezcla forme una fase viscosa en la que aproximadamente el 33 % o menos del principio farmacéuticamente activo puede recuperarse de la fase viscosa extraído con una aguja de 25 milímetros que tiene un diámetro interno de 0,60 milímetros.

En otro aspecto de la presente invención, el líquido resistente al abuso parenteral adecuado para la encapsulación en una cápsula comprende: (a) un principio farmacéutico activo susceptible de abuso seleccionado del grupo que consiste en opiáceos, opioides, tranquilizantes, estimulantes y narcóticos; (b) del 0,2 al 5 % de goma xantana; (c) del 50 al 80 % de concentrado de fosfatidilcolina; del 15 al 15 % de glicéridos de caprilcaproil macrogol 8; del 5 al 10 % de polisorbato 80; y del 4 al 10 % de agua; y (d) del 1 al 10 % de sílice anhidra coloidal; en donde los porcentajes en peso se calculan con respecto al peso total del líquido resistente al abuso parenteral; y de tal forma que una mezcla de aproximadamente 250 a aproximadamente 1000 miligramos del líquido resistente al abuso con 5 mililitros de agua en el punto de ebullición de la mezcla forme una fase viscosa en la que aproximadamente el 33 % o menos del principio farmacéuticamente activo pueda recuperarse de la fase viscosa extraído con una aguja de 25 milímetros que tiene un diámetro interno de 0,60 milímetros.

En otro aspecto de la presente invención, el líquido resistente al abuso parenteral adecuado para la encapsulación en una cápsula comprende: un principio farmacéutico activo susceptible de abuso seleccionado de N-{1-[2-(4-etil-5-oxo-2-tetrazolin-1-il)etil]-4-metoximetil-4-piperidil}propionanilida; alfentanilo; ácido 5,5-dialilbarbitúrico; alobarbital; alilprodina; alfaprodina; 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-benzodiazepina; alprazolam; 2-dietilaminopropiofenona; amfepramona, (±)-ametilfenetilamina; anfetamina; 2-(α-metilfenetilamino)-2-fenilacetónitrilo; anfetaminilo; ácido 5-etil-5-isopentilbarbitúrico; amobarbital; anileridina; apocodeína; ácido 5,5-dietilbarbitúrico; barbital; bencilmorfina; becitrámido; 7-bromo-5-(2-piridil)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona; bromazepam; 2-bromo-4-(2-clorofenil)-9-metil-1-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina; brotizolam, 17-ciclopropilmetil-4,5a-epoxi-7a[(S)-1-hidroxi-1,2,2-trimetil-propil]-6-metoxi-6,14-endo-etanomorfina-3-ol; buprenorfina; ácido 5-butil-5-etilbarbitúrico; butobarbital; butorfanol; (7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-2-oxo-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-3-il)dimetilcarbamato; camazepam; (1S,2S)-2-amino-1-fenil-1-propanol; catinona; d-norpseudoefedrina; 4-óxido de 7-cloro-N-metil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2-il-amina; clordiazepóxido, 7-cloro-1-metil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-diona; clobazam, 5-(2-clorofenil)-7-nitro-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona; clonazepam; clonitaceno; ácido 7-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico; clorazepato; 5-(2-clorofenil)-7-etil-1-metil-1H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2(3H)-ona; clotiazepam; 10-cloro-11b-(2-clorofenil)-2,3,7,11b-tetrahidrooxazol-o[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6(5H)-ona; cloxazolam; (-)-metil-[3β-benzoiloxi-2β(1αH,5αH)-tropano carboxilato]; cocaína; (5α,6α)-7,8-didehidro-4,5-epoxi-3-metoxi-17-metilmorfina-6-ol; 4,5α-epoxi-3-metoxi-17-metil-7-morfina-6α-ol; codeína; ácido 5-(1-ciclohexenil)-5-etil barbitúrico; ciclobarbital; ciclorfán; ciprenorfina; 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona; delorazepam; desomorfina; dextromoramida; (+)-(1-bencil-3-dimetilamino-2-metil-1-fenilpropil)propionato; dextropropoxifeno; dezocina; diampromida; diamorfona; 7-cloro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on; diazepam; 4,5α-epoxi-3-metoxi-17-metil-6α-morfina-ol; dihidrocodeína; 4,5α-epoxi-17-metil-3,6α-morfina-ol; dihidromorfina; dihidromorfina; dimenoxadol; dimefetamol; dimetiltiambuteno; butirato de dioxafetilo; dipipanona; (6aR,10aR)-6,6,9-trimetil-3-pentil-6a,7,8,10a-tetrahidro-6H-benzo[c]cromen-1-ol; dronabinol; eptazocina; 8-cloro-6-fenil-4H-[1,2,4]-triazolo[4,3-(a)][1,4]benzodiazepina; estazolam; etoheptazina; etilmetiltiambuteno; [7-cloro-5-(2-fluorofenil)-2,3-dihidro-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxilato] de etilo; loflazepato de etilo; 4,5α-epoxi-3-etoxi-17-metil-7-morfina-6α-ol; etilmorfina; etonitaceno; 4,5α-epoxi-7a-(1-hidroxi-1-

metilbutil)-6-metoxi-17-metil-6,14-endo-eteno-morfinan-3-ol; etorfina; N-etil-3-fenil-8,9,10-trinorbornan-2-ilamina; fencamfamina; 7-[2-( $\alpha$ -metilfenetilamino)etil]-teofilina; fenetilina; 3-( $\alpha$ -metilfenetilamino)propionitrilo; fenproporex; N-(1-fenil-4-piperidil)propionanilida; fentanilo; 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona; fludiazepam; 5-(2-fluorofenil)-1-metil-7-nitro-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona; flunitrazepam; 7-cloro-1-(2-dietilaminoetil)-5-(2-fluorofenil)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona; flurazepam; 7-cloro-5-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona; halazepam; 10-bromo-11b-(2-fluorofenil)-2,3,7,11b-tetrahidro[1,3]oxazolil[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6(5H)-ona; haloxazolam; heroína; 4,5 $\alpha$ -epoxi-3-metoxi-17-metil-6-morfinanona; hidrocodona; 4,5 $\alpha$ -epoxi-3-hidroxi-17-metil-6-morfinona; hidromorfona; hidroxipetidina; isometadona; hidroximetilmorfinan; 11-cloro-8,12b-dihidro-2,8-dimetil-12b-fenil-4H-[1,3]oxazino[3,2d][1,4]benzodiazepin-4,7(6H)-diona; ketazolam; 1-[4-(3-hidroxi-fenil)-1-metil-4-piperidil]-1-propanona; ketobemidona; acetato de (3S,6S)-6-dimetilamino-4,4-difenilheptan-3-ilo; levacetilmetadol; LAAM; (-)-6-dimetilamino-4,4-difenol-3-heptanona; levometadona; (-)-17-metil-3-morfinanol; levorfanol; levofenacilmorfano; lofentanilo; 6-(2-clorofenil)-2-(4-metil-1-piperazinilmetileno)-8-nitro-2H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-1(4H)-ona; loprazolam; 7-cloro-5-(2-clorofenil)-3-hidroxi-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona; lorazepam; 7-cloro-5-(2-clorofenil)-3-hidroxi-1-metil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona; lormetazepam; 5-(4-clorofenil)-2,5-dihidro-3H-imidazo[2,1a]isoindol-5-ol; mazindol; 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina; medazepam; N-(3-cloropropil)- $\alpha$ -metilfenetilamina; mefenorex; meperidina; dicarbamato de 2-metil-2-propiltrimetileno; meprobamato; meptazinol; metazocina; metilmorfina; N, $\alpha$ -dimetilfenetilamina; metanfetamina; ( $\pm$ )-6-dimetilamino-4,4-difenol-3-heptanona; metadona; 2-metil-3-o-tolil-4(3H)-quinazolinona; metacualona; [2-fenil-2-(2-piperidil)acetato] de metilo; fenidato de metilo; ácido 5-etil-1-metil-5-fenilbarbitúrico; metilfenobarbital; 3,3-dietil-5-metil-2,4-piperidinadiona; metiprilon; metopon; 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina; midazolam; 2-(benzhidriilsulfinil)acetamida; modafinilo; (5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-7,8-didehidro-4,5-epoxi-17-metil-7-metilmorfinan-3,6-diol; morfina; mirofina; ( $\pm$ )-*trans*-3-(1,1-dimetilheptil)-7,8,10,10 $\alpha$ -tetrahidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-6H-dibenzo-[b,d]piran-9(6 $\alpha$ H)ona; nabilona; nalbufeno; nalorfina; narceína; nicomorfina; 1-metil-7-nitro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona; nimetazepam; 7-nitro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona; nitrazepam; 7-cloro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(-3H)-ona; nordazepam; norlevorfanol; 6-dimetilamino-4,4-difenil-3-hexanona; normetadona; normorfina; norpipanona; opio; 7-cloro-3-hidroxi-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona; oxazepam; (*cis-trans*)-10-cloro-2,3,7,11b-tetrahidro-2-metil-11b-feniloxazolol[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6(5H)-ona; oxazolam; 4,5 $\alpha$ -epoxi-14-hidroxi-3-metoxi-17-metil-6-morfinona; oxiconona; oximorfona; papavereto; 2-imino-5-fenil-4-oxazolidinona; pemolina; 1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11-dimetil-3-(3-metil-2-butenil)-2,6-metano-3-benzazocin-8-ol; pentazocina; ácido 5-etil-5-(1-metilbutil)-barbitúrico; pentobarbital; (1-metil-4-fenil-4-piperidinacarboxilato) de etilo; petidina; fenadoxona; fenomorfano; fenazocina; fenoperidina; piminodina; folcodeína; 3-metil-2-fenilmorfolina; fenmetrazina; ácido 5-etil-5-fenilbarbitúrico; fenobarbital;  $\alpha,\alpha$ -dimetilfenetilamina; fentermina; (*R*)-3-[1-hidroxi-2-(metilamino)etil]fenol; fenilefrina; 7-cloro-5-fenil-1-(2-propinil)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona; pinazepam;  $\alpha$ -(2-piperidil)benzohidril alcohol; pipradrol; 1'-(3-ciano-3,3-difenilpropil)[1,4'-bipiperidina]-4'-carboxamida; piritramida; 7-cloro-1-(ciclopropilmetil)-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona; prazepam; profadol; proheptazina; promedol; properidina; propoxifeno; N-(1-metil-2-piperidinoetil)-N-(2-piridil)propionamida; {3-[4-metoxicarbonil-4-(N-fenilpropanamido)piperidino]propanoato} de metilo; (*S,S*)-2-metilamino-1-fenilpropan-1-ol; pseudoefedrina; remifentanilo; ácido 5-sec-butil-5-etilbarbitúrico; secbutabarbital; ácido 5-alil-5-(1-metilbutil)-barbitúrico; secobarbital; N-{4-metoximetil-1-[2-(2-tienil)etil]-4-piperidil}propionanilida; sufentanilo; 7-cloro-2-hidroxi-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona; temazepam; 7-cloro-5-(1-ciclohexenil)-1-metil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona; tetrazepam; (2-dimetilamino-1-fenil-3-ciclohexeno-1-carboxilato de etilo; *cis-trans*-tilidina; tramadol; 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina; triazolam; ácido 5-(1-metilbutil)-5-vinilbarbitúrico; vinilbital; (1R\*,2R\*)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol; (1R,2R,4S)-2-(dimetilamino)metil-4-(*p*-fluorobenciloxi)-1-(*m*-metoxifenil)ciclohexanol; un profármaco de los mismos; una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; un aducto de los mismos; y un solvato de los mismos.

En aún otro aspecto de la presente invención, el líquido resistente al abuso parenteral adecuado para la encapsulación en una cápsula comprende: (a) un principio farmacéutico activo susceptible de abuso seleccionado de codeína, tramadol, anileridina, prodina, petidina, hidrocodona, morfina, oxiconona, metadona, diamorfina, hidromorfona, oximorfona, 7-hidroxi-3-metoxi-17-metil-6-morfinona, buprenorfina, fentanilo, sufentanilo, levorfanol, meperidina, dihidrocodeína, dihidromorfina, morfina, hidromorfona, oximorfona, tilidina, un profármaco de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un solvato de los mismos.

Además, la presente invención se refiere a una cápsula resistente al abuso parenteral que comprende el líquido resistente al abuso en una forma adecuada para la encapsulación en una cápsula.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención se refiere al desarrollo de una formulación de cápsula de liberación inmediata, que mitiga el

abuso de principios farmacéuticos activos susceptibles de abuso mediante inyección intravenosa directa.

La presente invención también se refiere al desarrollo de una formulación de cápsula de liberación prolongada, que mitiga el abuso de principios farmacéuticos activos susceptibles de abuso mediante inyección intravenosa directa.

5

El problema del abuso que la presente invención mitiga es el aislamiento ilícito del principio farmacéutico activo susceptible de abuso de un relleno de cápsula. La preocupación es que el usuario pueda recuperar la composición de relleno y solubilizar el relleno con una pequeña cantidad de agua, tal como aproximadamente 5 ml de agua por 1 cápsula. Esta mezcla puede entonces calentarse, hervirse opcionalmente y filtrarse a través de un filtro, tal como un  
10 filtro de cigarrillo, en una jeringa hipodérmica. Tal jeringa puede ser una jeringa de insulina equipada con una aguja. Las jeringas que se usan para inyecciones de insulina típicamente comprenden agujas de calibre 20 a 31. Típicamente, debido a la viscosidad del material, el usuario de fármacos ilícitos seleccionará agujas de calibre relativamente más grueso, tal como una aguja de calibre 20 (aproximadamente 0,91 mm de diámetro exterior, 0,60 mm de diámetro interno). Como alternativa, una pluralidad de cápsulas que contienen el relleno que comprende el  
15 principio farmacéutico activo se expone a agua caliente o hirviendo para solubilizar la cubierta de la cápsula para obtener el principio farmacéutico activo, que puede purificarse adicionalmente.

Con fines ilustrativos, los principios de la presente invención se describen por referencia a diversas formas de realización ejemplares. Aunque se describen en el presente documento específicamente ciertas formas de  
20 realización de la invención, un experto en la técnica reconocerá fácilmente que los mismos principios son igualmente aplicables a otros sistemas y métodos, y pueden emplearse en éstos. Antes de explicar en detalle las formas de realización divulgadas de la presente invención, ha de entenderse que la invención no se limita en su aplicación a los detalles de ninguna forma de realización particular mostrada. Adicionalmente, la terminología usada en el presente documento tiene fines de descripción y no de limitación. Además, aunque se describen ciertos métodos  
25 con referencia a las etapas que se presentan en el presente documento en cierto orden, en muchos casos, estas etapas se pueden realizar en cualquier orden, como puede apreciarse por un experto en la técnica; por lo tanto, el método novedoso no se limita a la disposición particular de las etapas divulgadas en el presente documento.

Como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "una", "el" y  
30 "la" incluyen las referencias en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Además, los términos "un" (o "una"), "uno o más" y "al menos uno" pueden usarse indistintamente en el presente documento. Los términos "que comprende", "que incluye", "que tiene" y "construido a partir de" también se pueden usar en forma intercambiable.

35 Uno de los aspectos de la presente invención es proporcionar un líquido resistente al abuso para la encapsulación en una cápsula que cuando se mezcla con agua y se calienta, da como resultado una mezcla turbia y burbujeante que no es inyectable con una jeringa de insulina estándar.

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar una cápsula que comprenda una formulación de relleno  
40 resistente a la manipulación que, cuando se mezcle con agua y se calienta, dé como resultado una mezcla turbia y burbujeante que no sea inyectable con una jeringa de insulina estándar.

Hay varias características diferentes que pueden hacer que la formulación de relleno sea resistente al abuso. Una característica que hace que la formulación de relleno sea resistente al abuso es que la viscosidad aumenta al  
45 calentar o hervir la formulación en agua. En esta forma de realización, tras la exposición al agua, la viscosidad de la mezcla aumenta hasta un nivel tal que es difícil o imposible llenar la jeringa de insulina con la mezcla. En una forma de realización, la viscosidad de la mezcla calentada aumenta hasta el nivel que puede no ser administrable incluso a través de agujas con los diámetros más grandes comúnmente usadas en la administración de insulina.

50 Una segunda característica que hace que una formulación de relleno sea resistente al abuso es que, tras calentar o hervir la mezcla del relleno con agua, se producen burbujas en la mezcla. La presencia de dichas burbujas hace que sea más difícil introducir la mezcla en la jeringa. Las burbujas también tienen un efecto disuasorio ya que los usuarios de drogas intravenosas tienden a evitar la introducción de burbujas de aire en el torrente sanguíneo debido a su miedo a una embolia gaseosa.

55

Otro aspecto de la presente invención es un líquido resistente al abuso adecuado para la encapsulación en una cápsula, que cuando se mezcla con agua y se calienta, da como resultado una mezcla que cuando se filtra para proporcionar un extracto líquido, el extracto líquido comprende menos del 33 % de la dosis, y una cápsula que comprende dicha formulación de relleno resistente al abuso.

Aún otro aspecto de la presente invención es un líquido resistente al abuso adecuado para la encapsulación en una cápsula, en el que el líquido comprende una resina de intercambio iónico que crea un complejo de intercambio iónico de fármaco con el principio farmacéutico activo susceptible de abuso que se disocia en 30 minutos dentro del tracto gastrointestinal, y una cápsula que comprende dicha formulación de relleno resistente al abuso.

Un aspecto adicional de la presente invención es una cápsula de liberación inmediata. Tal cápsula libera más del 80 % del principio farmacéutico activo dentro del tracto gastrointestinal dentro de los 30 minutos de la administración.

Todavía un aspecto adicional de la presente invención es una cápsula de liberación controlada. Un ejemplo de una cápsula de liberación controlada es una cápsula de liberación prolongada.

Aunque existen muchas combinaciones de los componentes de relleno que pueden funcionar bien para administrar el principio farmacéutico activo, fue sorprendente que solo ciertas combinaciones de los componentes dan como resultado formulaciones de relleno resistentes al abuso parenteral.

La cápsula resistente al abuso de la presente invención comprende la cubierta y el relleno. El "relleno", en relación con la presente invención, es el líquido o fluido semilíquido que está encapsulado por la cubierta. La composición del relleno está formulada de manera que el relleno sea resistente a la manipulación.

El relleno comprende el principio farmacéutico activo susceptible de abuso y una mezcla de principios inactivos.

El principio farmacéutico activo susceptible de abuso como se usa en el presente documento es cualquier principio farmacéuticamente activo del que se puede abusar por vía parenteral.

Los principios farmacéuticos activos susceptibles de abuso incluyen opiáceos, opioides, tranquilizantes, estimulantes y narcóticos, así como principios farmacéuticos activos de los que comúnmente se abusa actualmente por vía parenteral, y también cualquier principio farmacéutico activo que tiene el potencial de ser adictivo por vía parenteral.

En una forma de realización de la presente invención, el principio farmacéutico activo susceptible de abuso es un opioide. El término "opioide" se refiere a un compuesto psicoactivo que funciona uniéndose a los receptores opioides. Los opioides se usan comúnmente en el campo médico por sus efectos analgésicos. Los ejemplos de opioides incluyen codeína, tramadol, anileridina, prodina, petidina, hidrocodona, morfina, oxycodona, metadona, diamorfina, hidromorfona, oximorfona, 7-hidroxitraginina, buprenorfina, fentanilo, sufentanilo, levorfanol, meperidina, tilidina, dihidrocodeína, y dihidromorfina.

Los ejemplos del principio farmacéutico activo susceptible de abuso incluyen N-{1-[2-(4-etil-5-oxo-2-tetrazolin-1-il)etil]-4-metoximetil-4-piperidil}propionanilida; alfentanilo; ácido 5,5-dialilbarbitúrico; alobarbital; alilprodina; alfaprodina; 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-benzodiazepina; alprazolam; 2-dietilaminopropiofenona; amfepramona, (±)-ametilfenetilamina; anfetamina; 2-(α-metilfenetilamino)-2-fenilacetónitrilo; anfetaminilo; ácido 5-etil-5-isopentilbarbitúrico; amobarbital; anileridina; apocodeína; ácido 5,5-dietilbarbitúrico; barbital; bencilmorfina; becitramida; 7-bromo-5-(2-piridil)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona; bromazepam; 2-bromo-4-(2-clorofenil)-9-metil-1-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina; brotizolam, 17-ciclopropilmetil-4,5a-epoxi-7a[(S)-1-hidroxi-1,2,2-trimetil-propil]-6-metoxi-6,14-endo-etanomorfina-3-ol; buprenorfina; ácido 5-butil-5-etilbarbitúrico; butobarbital; butorfanol; (7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-2-oxo-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-3-il)dimetilcarbamato; camazepam; (1S,2S)-2-amino-1-fenil-1-propanol; catinona; d-norpseudoefedrina; 4-óxido de 7-cloro-N-metil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2-il-amina; clordiazepóxido, 7-cloro-1-metil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-diona; clobazam, 5-(2-clorofenil)-7-nitro-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona; clonazepam; clonitaceno; ácido 7-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico; clorazepato; 5-(2-clorofenil)-7-etil-1-metil-1H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2(3H)-ona; clotiazepam; 10-cloro-11b-(2-clorofenil)-2,3,7,11b-tetrahydrooxazol-o[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6(5H)-ona; cloxazolam; (-)-metil-[3β-benzoiloxi-2β(1αH,5αH)-tropano carboxilato]; cocaína; (5α,6α)-7,8-didehidro-4,5-epoxi-3-metoxi-17-metilmorfina-6-ol; 4,5α-epoxi-3-metoxi-17-metil-7-morfina-6α-ol; codeína; ácido 5-(1-ciclohexenil)-5-etil barbitúrico; ciclobarbital; ciclorfán; ciproterfina; 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona; delorazepam; desomorfina; dextromoramida; (+)-(1-bencil-3-dimetilamino-2-metil-1-fenilpropil)propionato; dextropropoxifeno; dezocina; diampromida; diamorfona; 7-cloro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on; diazepam; 4,5α-epoxi-3-metoxi-17-metil-6α-morfina-ol; dihidrocodeína; 4,5α-epoxi-17-metil-3,6a-morfina-ol; dihidromorfina; dimenoxadol; dimefetamol; dimetiltiambuteno; butirato de dioxafetilo; dipipanona; (6aR,10aR)-6,6,9-trimetil-3-pentil-6a,7,8,10a-tetrahidro-6H-benzo[c]cromen-1-ol;

dronabinol; eptazocina; 8-cloro-6-fenil-4H-[1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina; estazolam; etoheptazina; etilmetiltiambuteno; [7-cloro-5-(2-fluorofenil)-2,3-dihidro-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxilato] de etilo; loflazepato de etilo; 4,5 $\alpha$ -epoxi-3-etoxi-17-metil-7-morfinen-6 $\alpha$ -ol; etilmorfina; etonitaceno; 4,5 $\alpha$ -epoxi-7 $\alpha$ -(1-hidroxi-1-metilbutil)-6-metoxi-17-metil-6,14-endo-eteno-morfinan-3-ol; etorfina; N-etil-3-fenil-8,9,10-trinorbornan-2-ilamina; 5 fencanfamina; 7-[2-( $\alpha$ -metilfenetilamino)etil]-teofilina; fenetilina; 3-( $\alpha$ -metilfenetilamino)propionitrilo; fenproporex; N-(1-fenetil-4-piperidil)propionanilida; fentanilo; 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona; fludiazepam; 5-(2-fluorofenil)-1-metil-7-nitro-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona; flunitrazepam; 7-cloro-1-(2-dietilaminoetil)-5-(2-fluorofenil)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona; flurazepam; 7-cloro-5-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona; halazepam; 10-bromo-11b-(2-fluorofenil)-2,3,7,11b-tetrahidro[1,3]oxazolil[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6(5H)-ona; haloxazolam; heroína; 4,5 $\alpha$ -epoxi-3-metoxi-17-metil-6-morfinanona; hidrocodona; 4,5 $\alpha$ -epoxi-3-hidroxi-17-metil-6-morfinona; hidromorfona; hidroxipetidina; isometadona; hidroximetilmorfinan; 11-cloro-8,12b-dihidro-2,8-dimetil-12b-fenil-4H-[1,3]oxazino[3,2d][1,4]benzodiazepin-4,7(6H)-diona; ketazolam; 1-[4-(3-hidroxifenil)-1-metil-4-piperidil]-1-propanona; ketobemidona; acetato de (3S,6S)-6-dimetilamino-4,4-difenilheptan-3-ilo; levacetilmetadol; LAAM; (-)-6-dimetilamino-4,4-difenol-3-heptanona; levometadona; (-)-17-metil-3-morfinanol; 15 levorfanol; levofenacilmorfano; lofentanilo; 6-(2-clorofenil)-2-(4-metil-1-piperazinilmetileno)-8-nitro-2H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-1(4H)-ona; loprazolam; 7-cloro-5-(2-clorofenil)-3-hidroxi-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona; lorazepam; 7-cloro-5-(2-clorofenil)-3-hidroxi-1-metil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona; lormetazepam; 5-(4-clorofenil)-2,5-dihidro-3H-imidazo[2,1a]isoindol-5-ol; mazindol; 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina; medazepam; N-(3-cloropropil)- $\alpha$ -metilfenetilamina; mefenorex; meperidina; dicarbamato de 2-metil-2-propiltrimetileno; meprobamato; meptazinol; meptazinol; metazocina; metilmorfina; N, $\alpha$ -dimetilfenetilamina; metanfetamina; ( $\pm$ )-6-dimetilamino-4,4-difenol-3-heptanona; metadona; 2-metil-3-o-tolil-4(3H)-quinazolinona; metacualona; [2-fenil-2-(2-piperidil)acetato] de metilo; fenidato de metilo; ácido 5-etil-1-metil-5-fenilbarbitúrico; metilfenobarbital; 3,3-dietil-5-metil-2,4-piperidinadiona; metiprilon; metopon; 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina; midazolam; 2-(benzhidriilsulfonil)acetamida; modafinilo; (5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-7,8-didehidro-4,5-epoxi-17-25 metil-7-metilmorfinan-3,6-diol; morfina; mirofina; ( $\pm$ )-*trans*-3-(1,1-dimetilheptil)-7,8,10,10 $\alpha$ -tetrahidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-6H-dibenzo-[b,d]piran-9(6 $\alpha$ H)ona; nabilona; nalbufeno; nalorfina; narceína; nicomorfina; 1-metil-7-nitro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona; nimetazepam; 7-nitro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona; nitrazepam; 7-cloro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(-3H)-ona; nordazepam; norlevorfanol; 6-dimetilamino-4,4-difenil-3-hexanona; normetadona; normorfina; norpipanona; opio; 7-cloro-3-hidroxi-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona; oxazepam; 30 (*cis-trans*)-10-cloro-2,3,7,11b-tetrahidro-2-metil-11b-feniloxazolo[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6-(5H)-ona; oxazolam; 4,5 $\alpha$ -epoxi-14-hidroxi-3-metoxi-17-metil-6-morfinona; oxicodona; oximorfona; papavereto; 2-imino-5-fenil-4-oxazolidinona; pemolina; 1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11-dimetil-3-(3-metil-2-butenil)-2,6-metano-3-benzazocin-8-ol; pentazocina; ácido 5-etil-5-(1-metilbutil)-barbitúrico; pentobarbital; (1-metil-4-fenil-4-piperidinacarboxilato) de etilo; petidina; fenadoxona; fenomorfan; fenazocina; fenoperidina; piminodina; folcodeína; 3-metil-2-fenilmorfina; 35 fenmetrazina; ácido 5-etil-5-fenilbarbitúrico; fenobarbital;  $\alpha$ , $\alpha$ -dimetilfenetilamina; fentermina; (*R*)-3-[1-hidroxi-2-(metilamino)etil]fenol; fenilefrina, 7-cloro-5-fenil-1-(2-propinil)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona; pinazepam;  $\alpha$ -(2-piperidil)benzhidril alcohol; pipradrol; 1'-(3-ciano-3,3-difenilpropil)[1,4'-bipiperidina]-4'-carboxamida; piritramida; 7-cloro-1-(ciclopropilmetil)-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona; prazepam; profadol; proheptazina; promedol; properidina; propoxifeno; N-(1-metil-2-piperidinoetil)-N-(2-piridil)propionamida; {3-[4-metoxicarbonil-4-(N-fenilpropanamido)piperidino]propanoato} de metilo; (*S,S*)-2-metilamino-1-fenilpropan-1-ol; pseudoefedrina, remifentanilo; ácido 5-sec-butil-5-etilbarbitúrico; secbutabarbital; ácido 5-alil-5-(1-metilbutil)-barbitúrico; secobarbital; N-{4-metoximetil-1-[2-(2-tienil)etil]-4-piperidil}propionanilida; sufentanilo; 7-cloro-2-hidroxi-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona; temazepam; 7-cloro-5-(1-ciclohexenil)-1-metil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona; tetrazepam; (2-dimetilamino-1-fenil-3-ciclohexeno-1-carboxilato) de etilo; *cis-trans*-tilidina; tramadol; 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina; triazolam; ácido 5-(1-metilbutil)-5-vinilbarbitúrico; 45 vinilbital; (1R\*,2R\*)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol; (1R,2R,4S)-2-(dimetilamino)metil-4-(*p*-fluorobenciloxi)-1-(*m*-metoxifenil)ciclohexanol.

Además de los compuestos anteriores, los principios farmacéuticos activos susceptibles de abuso también incluyen 50 un profármaco de cualquiera de estos compuestos. El término "profármaco" significa un compuesto que es un precursor metabólico del principio farmacéutico activo. Este precursor se transforma *in vivo* para proporcionar el principio farmacéutico activo que tiene el efecto terapéutico deseado.

Los principios farmacéuticos activos susceptibles de abuso también incluyen sales farmacéuticamente aceptables de 55 cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente. La frase "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto precursor. Dichas sales incluyen, por ejemplo, sales de adición de ácidos, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido

ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbicyclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; y las sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto precursor se reemplaza por un ión metálico, por ejemplo, un ión de metal alcalino, un ión alcalinotérreo o un ión de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, y similares. Las sales representativas incluyen las sales de bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato mesilato, glucoheptonato, lactobionato y laurilsulfonato, y similares. Estas pueden incluir cationes basados en los metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares, así como amonio no tóxico, tetrametilamonio, tetrametilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina, y similares.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se refiere a la que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica, y no es biológica o de otra manera indeseable y es aceptable para su uso farmacéutico humano.

Además de los compuestos anteriores, los principios farmacéuticos activos susceptibles de abuso también incluyen solvatos de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente. El término "solvato" se refiere a un agregado que comprende una o más moléculas de principio farmacéutico activo susceptible de abuso con una o más moléculas de un disolvente. El disolvente puede ser agua, en cuyo caso el solvato puede ser un hidrato. Como alternativa, el disolvente puede ser un disolvente orgánico. En una forma de realización, "solvato" se refiere al principio farmacéutico activo susceptible de abuso en su estado antes de la disolución. Como alternativa, las partículas sólidas de un principio farmacéutico activo susceptible de abuso suspendido pueden comprender un disolvente co-precipitado.

La cápsula resistente al abuso parenteral de la presente invención comprende una mezcla líquida como parte del relleno. La mezcla líquida comprende componentes farmacéuticamente aceptables para solubilizar o miscibilizar el principio farmacéutico activo susceptible de abuso. Los componentes de la mezcla líquida pueden ser compuestos útiles para preparar una composición farmacéutica, generalmente segura, no tóxica y no biológicamente ni de otro modo indeseable, e incluye compuestos que son aceptables para su uso veterinario, así como para su uso farmacéutico en seres humanos.

La frase "mezcla líquida" significa el relleno del relleno de la cápsula, excepto el principio farmacéutico activo susceptible de abuso. La mezcla líquida comprende componentes farmacéuticamente aceptables seleccionados tales como un disolvente, un tensioactivo y un potenciador de la viscosidad. La mezcla líquida también puede comprender otro principio farmacéutico activo que no sea un principio farmacéutico activo susceptible de abuso.

Uno de los componentes de la mezcla líquida puede ser un disolvente. El relleno puede comprender más de un disolvente. El disolvente es cualquier disolvente farmacéuticamente aceptable que solubiliza el principio farmacéutico activo y opcionalmente otros componentes de la mezcla líquida. El disolvente puede ser hidrófilo, anfílico o lipófilo. Los disolventes ejemplares incluyen polietilenglicol, propilenglicol, triglicéridos de cadena media, mono- y diglicéridos de aceite de maíz, aceite de semilla de soja refinado, aceite de sésamo refinado, etanol, concentrados de fosfolípidos, poloxámeros y glicéridos parciales de cadena media.

Otro componente de la mezcla líquida de la presente invención es un tensioactivo. La mezcla líquida puede comprender más de un tensioactivo.

Otro componente opcional de la mezcla líquida de la presente invención es un potenciador de la viscosidad, o un agente gelificante.

La mezcla líquida de la presente invención equilibra al menos tres propiedades diferentes: (1) solubilización del producto farmacéutico activo; (2) resistencia al abuso; y (3) perfil de liberación. El perfil de lanzamiento puede ser inmediato o prolongado. Otras consideraciones adicionales incluyen la estabilidad a largo plazo y la facilidad de procesamiento.

En una forma de realización de la presente invención, el principio farmacéutico activo se disuelve o se suspende en un sistema de administración de fármaco autoemulsionante lipófilo que no es inyectable con una jeringa de insulina estándar. La solubilidad del principio farmacéutico activo susceptible de abuso debe ser suficiente para solubilizar una cantidad terapéuticamente eficaz del principio farmacéutico activo susceptible de abuso. Como alternativa, el principio farmacéutico activo susceptible de abuso puede formar una suspensión estable.

La mezcla líquida de la presente invención presenta resistencia al abuso. El relleno resistente al abuso no proporciona más del 33 % del principio farmacéutico activo susceptible de abuso para la administración parenteral, o no más del 25 % del principio farmacéutico activo susceptible de abuso para la administración parenteral, o no más del 15 % del principio farmacéutico activo susceptible de abuso para la administración parenteral, o no más del 10 % del principio farmacéutico activo susceptible de abuso para la administración parenteral, o no más del 5 % del principio farmacéutico activo susceptible del abuso para la administración parenteral o esencialmente ninguno del principio farmacéutico activo susceptible de abuso para la administración parenteral.

Las formulaciones de relleno de cápsulas resistentes al abuso parenteral que muestran una solubilidad aceptable y que comprenden sílice anhidra coloidal y una goma también presentan propiedades resistentes al abuso.

Otras combinaciones de disolvente y tensioactivo en la mezcla líquida que muestran propiedades de resistencia al abuso cuando está presente sílice coloidal anhidra y goma xantana, incluyen polietilenglicol, y un tensioactivo seleccionado del grupo que consiste en tensioactivo de polisorbato, glicérido de caprilcaproil macrogol-8, y glicerol. Los ejemplos de polietilenglicol incluyen macrogol 400 y macrogol 600.

Aún otra combinación más de componentes de la mezcla líquida que presentan solubilidad y resistencia al abuso es una mezcla líquida que comprende polietilenglicol, glicéridos de caprilcaproil macrogol-8, glicerol y un potenciador de la viscosidad. El potenciador de la viscosidad puede ser una mezcla de sílice anhidra coloidal y una goma.

En un aspecto de la presente invención, un líquido resistente al abuso adecuado para encapsulación en una cápsula, comprende: (a) un principio farmacéutico activo susceptible de abuso seleccionado del grupo que consiste en opiáceos, opioides, tranquilizantes, estimulantes y narcóticos; (b) un potenciador de la viscosidad o una resina de intercambio iónico; y (c) un tensioactivo seleccionado de ricinoleato de macrogol glicerol, monolaurato de sorbitol, hidroxistearato de macrogol glicerol, polisorbatos y glicéridos de caprilcaproil macrogol-8, (d) un vehículo hidrófilo seleccionado de macrogol 400, macrogol 600, macrogol 1500, propilenglicol, glicerol, y agua y (e) un estabilizador de sílice anhidra coloidal; de tal forma que una mezcla de aproximadamente 250 miligramos a aproximadamente 1000 miligramos del líquido resistente al abuso con 5 mililitros de agua en el punto de ebullición de la mezcla forme una fase viscosa de la que menos del 33 % del principio farmacéutico activo se recupera por una aguja de 25 milímetros que tiene un diámetro interno de 0,60 milímetros. En formas de realización particulares, las mezclas de aproximadamente 250 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 750 mg o aproximadamente 1000 mg del líquido resistente al abuso con 5 ml de agua en el punto de ebullición de la mezcla forman la fase viscosa.

Como se analiza en la sección experimental a continuación, la mezcla de 1000 mg tiene una excelente correlación con las características de resistencia a la manipulación de la cápsula de peso de relleno de aproximadamente 900 a 950 miligramos. Todas las mezclas líquidas, que cumplieron con el requisito de resistencia a la manipulación, también mostraron una buena capacidad de dispersión, en cantidades de 250 mg y 1000 mg.

El término "parenteral" como se usa en la frase "cápsula resistente al abuso parenteral" significa que el principio farmacéutico activo susceptible de abuso se introduce en el cuerpo humano a través de una ruta parenteral. El término "parenteral" incluye la introducción del principio farmacéutico activo susceptible de abuso en el cuerpo a través de inyección. Tal inyección puede ser intradérmica, subcutánea, transdérmica, intravenosa o intramuscular.

La frase "resistente al abuso" cuando se refiere a la cápsula resistente al abuso parenteral, significa que es difícil para un consumidor de drogas promedio tomar las medidas necesarias para aislar el principio farmacéutico activo susceptible de abuso de la cápsula con respecto al nivel necesario para introducir el principio farmacéutico activo susceptible de abuso por vía parenteral. El grado de dificultad para obtener el principio farmacéutico activo susceptible de abuso varía desde la imposibilidad (el 0 % del principio farmacéutico activo susceptible de abuso se administra por vía parenteral) hasta la exposición (el 33 % del principio farmacéutico activo susceptible de abuso se administra por vía parenteral).

El líquido resistente al abuso parenteral puede comprender un potenciador de la viscosidad o una resina de intercambio iónico.

El potenciador de la viscosidad, también conocido como agente gelificante, se selecciona de cualquier potenciador de la viscosidad farmacéuticamente aceptable. El potenciador de la viscosidad puede cumplir los estándares de compendios farmacéuticos que se enumeran a continuación. El relleno puede comprender más de un potenciador de la viscosidad. Los potenciadores de viscosidad ejemplares incluyen gomas tales como goma arábica, agar, tragacanto, goma guar, goma xantana, goma garrofin, goma de tara, goma karaya, goma gellan, goma welan y goma rhamosan.

Una alternativa al potenciador de la viscosidad es una resina de intercambio iónico. Aunque las resinas de intercambio iónico generalmente tienen efectos espesantes sobre el líquido, no todas las resinas de intercambio iónico presentan tal propiedad. Los ejemplos de la resina de intercambio iónico incluyen resina de polacrilix, poliestireno sulfonato de sodio, poliacrilina de potasio, y resina de colestiramina. Estas resinas de intercambio iónico ejemplares están disponibles comercialmente como Amberlite® IRP64, Amberlite® IRP69, Amberlite® IRP88, y Duolite AP 143/1093. (AMBERLITE y DUOLITE son marcas registradas de Rohm & Haas Company, sus subsidiarias o sus sucesores).

Un tercer componente del líquido resistente al abuso parenteral es el tensioactivo. El líquido resistente al abuso parenteral puede comprender más de un tensioactivo. La composición comprende un tensioactivo seleccionado de ricinoleato de macroglicerol, monolaurato de sorbitol, hidroxistearato de macroglicerol, polisorbato y glicéridos de caprilcaproilmacrogol-8. El tensioactivo puede cumplir los estándares de compendios farmacéuticos que se enumeran en el presente documento.

Los tensioactivos ejemplares incluyen polisorbato 20, Tween® 20, polisorbato 80, Tween® 80, hidroxistearato de macroglicerol, Cremophor® RH 40, ricinoleato de macroglicerol, Cremophor® EL, glicerolmonooleato 40, Peceol™, linoleato de macroglicerol, Labrafil M 2125 CS, monolaurato de propilenglicol FCC, Lauroglicol FCC, poliglicerol-6-dioleato, poliglicerol-3-dioleato, Plurol® Oleique, monocaprilato de propilenglicol, Capryol® 90, monolaurato de sorbitán, Span® 20, monooleato de sorbitán, Span® 80, Vitamina E-polietilenglicol-succinato, glicéridos de caprilcaproil macrogol-8, Labrasol®, macrogol-32-glicerol-laurato, Gelucire 44/14, glicerilmonocaprato/caprilato, Capmul MCM.

En una forma de realización, el líquido resistente al abuso parenteral comprende un tensioactivo de polisorbato. Los ejemplos del tensioactivo de polisorbato incluyen polisorbato 80, polisorbato 20, monolaurato de polioxietileno (20) sorbitán, monopalmitato de polioxietileno (20) sorbitán, monoestearato de polioxietileno (20) sorbitán, y monooleato de polioxietileno (20) sorbitán.

En otra forma de realización, el líquido resistente al abuso parenteral comprende un tensioactivo seleccionado del grupo que consiste en ricinoleato de macroglicerol, hidroxistearato de macroglicerol y glicéridos de caprilcaproilmacrogol-8.

El polisorbato 20 también conocido como, o similar a, o relacionado con, monolaurato de polioxietileno (20) sorbitán o monolaurato de sorbitán, se vende típicamente con los nombres comerciales tales como Alkest® TW 20 y Tween® 20. El polisorbato 20 es una mezcla de ésteres parciales de ácidos grasos, principalmente ácido láurico, con sorbitol y sus anhídridos etoxilados con aproximadamente 20 moles de óxido de etileno por cada mol de sorbitol y anhídridos de sorbitol. El polisorbato 20 es un tensioactivo de polisorbato con estabilidad y toxicidad relativamente baja. CAS Número 9005-64-5.

El polisorbato 80, también conocido como, o similar a, o relacionado con, monooleato de polietilenglicol sorbitán, es un nombre común para monooleato de polioxietileno (20) sorbitán, que se vende típicamente con los nombres comerciales tales como Alkest TW 80 y Tween® 80. El polisorbato 80 es una mezcla de ésteres parciales de ácidos grasos, principalmente ácido oleico, con sorbitol y sus anhídridos etoxilados con aproximadamente 20 moles de óxido de etileno por cada mol de sorbitol y anhídridos de sorbitol. El polisorbato 80 es un tensioactivo no iónico y un emulsionante derivado de sorbitán polietoxilado y ácido oleico. CAS Número 9005-65-6.

El hidroxistearato de macroglicerol también conocido como, o similar a, o relacionado con, aceite de ricino PEG-40, aceite de ricino hidrogenado polioxil 40, y se vende generalmente con los nombres comerciales tales como Cremophor® RH 40, o Kolliphor® RH 40. El hidroxistearato de macroglicerol contiene principalmente trihidroxistearil glicerol etoxilado con 7 a 60 moléculas de óxido de etileno (valor nominal), con pequeñas cantidades de hidroxistearato de macrogol y de los glicoles libres correspondientes. Es resultado de la reacción del aceite de ricino hidrogenado con óxido de etileno. CAS Número 61788-85-0.

- El ricinoleato de macroglicérol, también conocido como, o similar a, o relacionado con, como aceite de ricino PEG-35, aceite de ricino hidrogenado polioxil 35, o aceite de ricino polioxil 35, y se vede generalmente con los nombres comerciales tales como Kolliphor EL, y Cremophor EL. El ricinoleato de macroglicérol contiene principalmente ricinoleil glicérol etoxilado con 30 a 50 moléculas de óxido de etileno (valor nominal), con pequeñas cantidades de ricinoleato de macrogol y de los glicoles libres correspondientes. Es resultado de la reacción del aceite de ricino con óxido de etileno. CAS Número 61791-12-6.
- El glicérol monooleato 40, también conocido como, o similar a, o relacionado con, (9Z)-9-octadecenoato de 1,3-dihidroxi-2-propanilo, 2-oleoilglicérol, Peceol™. Fórmula:  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COO}-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{OH}$ , CAS Números 111-03-5 y 3443-84-3.
- Labrafil M 2125 CS, también conocido como, o similar a, o relacionado con, glicéridos de linoleoil macrogol-6, glicéridos de linoleoil polioxil-6, ésteres PEG-6 de aceite de maíz, es un tensioactivo dispersable en agua compuesto por ésteres PEG bien caracterizados y una fracción de glicéridos.
- Monolaurato de propilenglicol EP/NF, también conocido como, o similar a, o relacionado con, Lauroglycol™ FCC, es una mezcla de los mono- y di-ésteres de propilenglicol de ácido láurico. Es un tensioactivo insoluble en agua para su uso en sistemas autoemulsionantes para obtener una dispersión gruesa, es decir, una emulsión (SEDDS) o una dispersión fina, es decir, una microemulsión (SMEDDS). CAS número 27194-74-7. El monolaurato de propilenglicol, como se usa a lo largo de este documento, puede ser un monolaurato de propilenglicol de tipo I (que comprende del 45,0 % al 70,0 % de monoésteres y del 30,0 % al 55,0 % de diésteres), o monolaurato de propilenglicol de tipo II (que comprende un mínimo del 90,0 % de monoésteres y un máximo del 10,0 % de diésteres).
- El poliglicérol-6-dioleato, también conocido como, o similar a, o relacionado con, el homohexámero di[(9Z)-9-octadecenoato] 1,2,3-propanotriol, dioleato de hexaglicérido, es un diéster de ácido oleico y un polímero de glicerina que contiene un promedio de 6 unidades de glicerina. Está disponible, por ejemplo, en Gattefosse con la marca comercial Plurol Stearique WL 1009. CAS número 76009-37-5.
- El poligliceril-3-oleato, también conocido como, o similar a, o relacionado con, el poligliceril-3 dioleato, dioleato de triglicérido, oleato de poliglicérol, oleato de poliglicerilo, monooleato de triglicérido, es un diéster de ácido oleico y un polímero de glicerina que contiene un promedio de 3 unidades de glicerina, disponible bajo la marca registrada Plurol® Oleique CC 497. CAS número 9007-48-1.
- El monocaprilato de propilenglicol, también conocido como, o similar a, o relacionado con, monocaprilato de 1,2-propanodiol, Capryol™ 90, y caprilato de propilenglicol, es un tensioactivo insoluble en agua para su uso en sistemas autoemulsionantes para obtener una dispersión gruesa, es decir, una emulsión (SEDDS), o una dispersión fina, es decir, una microemulsión (SMEDDS). CAS números 31565-12-5, 132721-32-5.
- El monoestearato de sorbitán, también conocido como, o similar a, o relacionado con, [2-[(2R,3S,4R)-3,4-dihidroxi-2-tetrahidrofuranil]-2-hidroxietyl] éster del ácido octadecanoico, es un éster de sorbitán (un derivado de sorbitol) y ácido esteárico y algunas veces se denomina cera sintética. El monoestearato de sorbitán normalmente se obtiene por esterificación parcial de sorbitol y sus mono- y di-anhídridos con ácido esteárico 50, o ácido esteárico 70. Se usa frecuentemente como emulsionante para mantener el agua y los aceites mezclados. CAS número: 1338-41-6.
- El monolaurato de sorbitán, también conocido como, o similar a, o relacionado con, monododecanoato de sorbitán, [2-[(2R,3R,4S)-3,4-dihidroxi-2-tetrahidrofuranil]-2-hidroxietyl] éster del ácido dodecanoico y Span® 20. CAS Número 1338-39-2.
- El monooleato de sorbitán, también conocido como, o similar a, o relacionado con, Span 80, es una mezcla de los ésteres parciales de sorbitol y sus mono- y dianhídridos con ácido oleico comestible. El constituyente en mayor abundancia es monooleato de 1,4-sorbitán, con una menor abundancia de monooleato de isosorbida, dioleato de sorbitán y trioleato de sorbitán. CAS Número 1338-43-8.
- El agente tensioactivo también puede ser un concentrado de fosfatidilcolina. Una de las ventajas de usar concentrado de fosfatidilcolina como tensioactivo en el líquido resistente al abuso parenteral es que generalmente no es necesario añadir un estabilizador al líquido.

También se usa un estabilizador de sílice anhídrido coloidal en el líquido resistente al abuso parenteral. Los ejemplos

de estabilizadores incluyen una sílice coloidal anhidra, grasa dura y un gliceroléster de ácido graso de cadena larga.

Para las formulaciones que comprenden vehículos hidrófilos o disolventes hidrófilos, los datos muestran que generalmente se prefiere sílice coloidal anhidra. Los ejemplos de un vehículo hidrófilo o un disolvente hidrófilo incluyen macrogol 400, macrogol 600, macrogol 1500, propilenglicol, glicerol y agua.

El líquido resistente al abuso parenteral también puede comprender opcionalmente cualquier componente farmacéuticamente aceptable para solubilizar, miscibilizar o suspender el principio farmacéutico activo susceptible de abuso. Tal componente es un vehículo, generalmente considerado un disolvente. El líquido resistente al abuso parenteral puede comprender más de un vehículo. El vehículo es cualquier vehículo farmacéuticamente aceptable que solubiliza el principio farmacéutico activo y los otros ingredientes de la composición de relleno.

Dentro del alcance de la presente invención, algunas composiciones actúan tanto como vehículos como tensioactivos.

El término "agua" como se usa en el presente documento significa agua purificada como se define en los estándares compendiales, o cualquier agua que sea apropiada para su uso en formulaciones farmacéuticas.

El vehículo puede cumplir los estándares compendiales farmacéuticos. Los estándares compendiales incluyen aquellos enumerados en una referencia, tales como la Farmacopea Europea, Österreichisches Arzneibuch, Farmacopéia Brasileira, Pharmacopoeia of the People's Republic of China, Český lékopis, Pharmacopoea Bohemica, The Czech Pharmacopoeia, Egyptian Pharmacopoeia, Pharmacopée française, Deutsches Arzneibuch, Deutscher Arzneimittel Codex, Neues Rezeptur Formularium, Greek Pharmacopoeia, Pharmacopoea Hungarica, Indian Pharmacopoeia, Farmakope Indonesia, Iranian Pharmacopoeia, Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana, The Japanese Pharmacopoeia, The Korean Pharmacopoeia, Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Farmakopea Polska, Farmacopeia Portuguesa, Farmacopeea Romana, State Pharmacopoeia of the Russian Federation, Pharmacopoea Slovaca, Slovensky liekopis, Real Farmacopea Española, Pharmacopoea Helvetica, Thai Pharmacopoeia, The State Pharmacopoeia of the Ukraine, British Pharmacopoeia, The United States Pharmacopoeia, The National Formulary, Pharmacopoeia Vietnamica, Pharmacopoea Jugoslavica, African Pharmacopoeia, y The International Pharmacopoeia.

Las composiciones de la presente invención incluye un vehículo hidrófilo seleccionado de macrogol 400, macrogol 600, macrogol 1500, propilenglicol, glicerol y agua. Los vehículos ejemplares incluyen polietilenglicol, propilenglicol, triglicéridos de cadena media, mono- y diglicéridos de aceite de maíz, poloxámeros, aceite de semilla de soja refinado, aceite de sésamo refinado, etanol, concentrados de fosfolípidos, y glicéridos parciales de cadena media.

El líquido resistente al abuso de la presente invención es una formulación hidrófila.

Un ejemplo de un líquido resistente al abuso parenteral comprende un principio farmacéutico activo e (i) del 40 al 60 % en peso de macrogol 600; (ii) del 15 al 25 % en peso de glicéridos de caprilcaproilmacrogl-8; (iii) del 3 al 10 % en peso de sílice anhidra coloidal; (iv) del 3 al 6 % en peso de glicerol; (v) del 0,5 al 10 % en peso de agua; y (vi) del 2 al 20 % en peso de resina de intercambio iónico o del 0,2 al 0,5 % en peso de goma xantana, en donde el porcentaje en peso se calcula con respecto al peso del líquido resistente al abuso parenteral.

Aún otro ejemplo de un líquido resistente al abuso parenteral comprende un principio farmacéutico activo e (i) del 50 al 80 % en peso de concentrado de fosfatidilcolina; (ii) del 15 al 25 % en peso de glicéridos de caprilcaproilmacrogl 8; (iii) del 5 al 10 % en peso de polisorbato 80; (iv) del 0,2 al 5 % en peso de goma xantana; (v) del 1 al 10 % en peso de sílice anhidra coloidal; y (vi) del 4 al 10 % en peso de agua; en donde el porcentaje en peso se calcula con respecto al peso del líquido resistente al abuso parenteral. El concentrado de fosfatidilcolina comprende más del 50 % en peso de fosfatidilcolina, menos del 6 % en peso de lisofosfatidilcolina, y aproximadamente el 35 % en peso de polipropilenglicol.

El líquido resistente al abuso parenteral de la presente invención equilibra al menos tres propiedades concurrentes: (1) solubilización; (2) resistencia al abuso; y (3) su perfil de liberación. Otras consideraciones adicionales incluyen la estabilidad a largo plazo y la facilidad de procesamiento.

La solubilidad del principio farmacéutico activo susceptible de abuso se puede determinar mezclando el equivalente del 25 % de la cantidad terapéuticamente eficaz del principio farmacéutico activo susceptible de abuso en la mezcla líquida. Después de agitar durante 18 horas de 20 °C a 25 °C, se añade un 25 % adicional del principio farmacéutico

activo susceptible de abuso. Esta última etapa se repite hasta alcanzar la solubilidad de saturación.

La mezcla líquida de la presente invención presenta resistencia al abuso, es decir, el relleno resistente al abuso proporciona no más del 33 % del principio farmacéutico activo susceptible de abuso para la administración parenteral. Para probar la resistencia al abuso, una alícuota ponderada que corresponde a la cantidad de material de relleno en una cápsula se transfiere a una cuchara de metal y se mezcla con 5 ml de agua purificada para crear una mezcla. Esta mezcla se agita con una espátula y luego se calienta brevemente a ebullición sobre una llama abierta. Después de dejar que la mezcla se enfríe durante aproximadamente 1 minuto, la mezcla se filtra a través de un filtro de cigarrillo. Después, el filtrado se aspira en una jeringa desechable de 5 ml equipada con una aguja de calibre 20 y 25 mm de largo.

Otro aspecto de la presente invención es un líquido resistente al abuso parenteral que es resistente a la descarga de la dosis de alcohol. Tal líquido cumple los requisitos de resistencia a la descarga de dosis de alcohol establecidos por la European Medicines Agency o la Food and Drug Administration en productos farmacológicos nuevos seleccionados.

Con el fin de determinar si la ingesta simultánea de alcohol y un gel blando resistente al abuso tiene una influencia en el perfil de disolución de liberación inmediata del principio farmacéutico activo, la disolución *in vitro* de lotes seleccionados de cápsulas se ensayó exponiendo dichas cápsulas a (a) 5 horas de HCl 0,1 N con etanol absoluto al 40 %; o (b) 5 horas en un tampón de pH 4,6 con etanol absoluto al 40 %; o (c) 5 horas en un tampón de pH 6,8 con etanol absoluto al 40 %.

Los perfiles de disolución *in vitro* de liberación inmediata de la Formulación A (descritos en detalle a continuación) durante cinco horas en los tres medios de disolución diferentes son comparables, y no se ven afectados en presencia de etanol al 40 %. En 30 minutos, al menos el 98 % del principio farmacéutico activo se libera en HCl 0,1 N, el 96,3 % en el tampón de pH 4,6, y el 91 % en el tampón de pH 6,8. Estos datos de disolución *in vitro* indican que no se produce una descarga de dosis *in vivo* en caso de ingesta simultánea de alcohol y la forma de dosificación resistente al abuso.

Otro aspecto de la presente invención es un líquido resistente al abuso parenteral que es resistente a extracción ácida o acuosa, con disolventes. Para determinar la resistencia a la extracción con disolventes, las muestras de las Formulaciones A y B (descritas en detalle a continuación) se mezclaron bien con disolventes no polares y se extrajeron durante 6 o 24 horas. Los disolventes no polares incluían xileno, tolueno y una mezcla 40:60 de petróleo y benceno. Después de decantar el disolvente no polar, el residuo no era sólido, sino una suspensión turbia. La mezcla y la ebullición del residuo no dieron como resultado un sólido, sino también una suspensión que se esparció durante la ebullición. Este comportamiento es indicativo o sugestivo de resistencia a la extracción con disolventes.

Para determinar la resistencia a la extracción acuosa y ácida, la masa de relleno de 10 cápsulas se mezcló con diferentes cantidades de agua purificada (5 ml/cápsulas y 10 ml/cápsulas) y se extrajo durante 1, 3 o 5 días. Además, la masa de relleno de 10 cápsulas se mezcló con 20 ml de metanol y se extrajo durante 3 días.

La masa de relleno de 10 cápsulas de Formulación A o Formulación B se mezcló con 20 ml de ácido clorhídrico 0,1 N y se extrajo durante un día. Se prepararon soluciones de comparación de pseudoefedrina HCl (etiquetadas como API en la tabla a continuación). Después de una extracción de la mezcla de formulación/disolvente, las mezclas se centrifugaron y el ensayo de pseudoefedrina HCl se analizó por HPLC. Incluso después de la centrifugación, las soluciones estaban turbias. Los resultados de la extracción se presentan en la siguiente tabla. Los resultados se normalizaron con respecto a una cápsula que contenía 1164,8 mg de pseudoefedrina HCl.

| Muestra | Formulación | Tiempo de extracción | Disolvente            | Masa calculada de pseudoefedrina HCl |
|---------|-------------|----------------------|-----------------------|--------------------------------------|
| 1       | A           | 3 días               | 5 ml de agua/cápsula  | 94,8 mg                              |
| 2       | A           | 3 días               | 10 ml de agua/cápsula | 83,6 mg                              |
| 3       | B           | 3 días               | 5 ml de agua/cápsula  | 107,2 mg                             |
| 4       | B           | 3 días               | 10 ml de agua/cápsula | 89,4 mg                              |
| 5       | API         | 3 días               | 50 ml de agua         | 1243,7 mg                            |
| 6       | A           | 5 días               | 5 ml de agua/cápsula  | 105,0 mg                             |
| 7       | A           | 5 días               | 10 ml de agua/cápsula | 100,5 mg                             |
| 8       | B           | 5 días               | 5 ml de agua/cápsula  | 106,9 mg                             |

| Muestra | Formulación | Tiempo de extracción | Disolvente                                | Masa calculada de pseudoefedrina HCl |
|---------|-------------|----------------------|---|--------------------------------------|
| 9       | B           | 5 días               | 10 ml de agua/cápsula                     | 112,5 mg                             |
| 10      | API         | 5 días               | 50 ml de agua                             | 1227,7 mg                            |
| 11      | A           | 3 días               | 20 ml de metanol                          | 847,3 mg                             |
| 12      | B           | 3 días               | 20 ml de metanol                          | 870,3 mg                             |
| 13      | API         | 3 días               | 20 ml de metanol                          | 1165,6 mg                            |
| 14      | A           | 1 día                | 5 ml de agua/cápsula                      | 94,5 mg                              |
| 15      | A           | 1 día                | 10 ml de agua/cápsula                     | 94,1 mg                              |
| 16      | B           | 1 día                | 5 ml de agua/cápsula                      | 97,6 mg                              |
| 17      | B           | 1 día                | 10 ml de agua/cápsula                     | 71,6 mg                              |
| 18      | API         | 1 día                | 50 ml de agua                             | 1026,0 mg                            |
| 19      | B           | 1 día                | 20 ml de HCl 0,1 mol/l con neutralización | 898,6 mg                             |
| 20      | API         | 1 día                | 20 ml de HCl 0,1 mol/l con neutralización | 1197,3 mg                            |
| 21      | B           | 1 día                | 20 ml de HCl 0,1 mol/l sin neutralización | 493,9 mg                             |
| 22      | API         | 1 día                | 20 ml de HCl 0,1 mol/l sin neutralización | 1054,7 mg                            |

Los datos en la tabla anterior indican que la extracción acuosa del principio farmacéutico activo de cualquiera de las Formulaciones A o B produjo una mala recuperación del principio farmacéutico activo, lo que indica que el líquido es resistente a la extracción ácida o acuosa con disolventes. También parece que la resistencia es independiente del volumen de agua utilizado para extraer el líquido y del tiempo de extracción.

El líquido resistente al abuso parenteral de la presente invención es aplicable para su uso en formulaciones de liberación inmediata o formulaciones de liberación prolongada. Normalmente, dichas formulaciones también incluyen una cubierta de cápsula, y se administran en una cápsula.

La frase "liberación prolongada" se refiere a una formulación diseñada para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz de fármaco u otro agente activo tal como un polipéptido o un compuesto sintético durante un periodo prolongado de tiempo, con el resultado de una reducción en el número de tratamientos necesarios para lograr el efecto terapéutico deseado. Un ejemplo de la cápsula de liberación prolongada es una cápsula que libera aproximadamente el 90 % del principio farmacéutico activo en el tracto gastrointestinal a lo largo de un periodo de aproximadamente 12 horas después de la administración.

La frase "liberación prolongada" también incluye formulaciones que presentan una liberación de orden cero (véase el análisis de la Formulación E a continuación), y formulaciones de liberación sostenida. Véase, por ejemplo, G. M. Jantzen, J. R. Robinson Sustained- and Controlled-Release Drug Delivery Systems In Modern Pharmaceutics, vol. 72, Marcel Dekker Inc. (1995).

Las formulaciones líquidas resistentes al abuso parenteral que muestran propiedades de solubilidad aceptables y comprenden una sílice coloidal anhidra y una goma presentan propiedades resistentes al abuso. Dichas formulaciones incluyen disolventes tales como triglicéridos de cadena media. Las formulaciones que comprenden triglicéridos de cadena media, sílice coloidal anhidra y goma xantana, también incluyen un tensioactivo de polisorbato.

Los tensioactivos de polisorbato en la formulación anterior que presentan las propiedades de resistencia al abuso pueden incluir monolaurato de polioxietileno (20) sorbitán, monopalmitato de polioxietileno (20) sorbitán, monoestearato de polioxietileno (20) sorbitán, y monooleato de polioxietileno (20) sorbitán.

Las formulaciones de los Ejemplos ilustrativos 14, 16 a 18 comprenden triglicéridos de cadena media (26,4 %, 27,3 %, 27,9 % y 28,2 %, respectivamente), polisorbato 80 (49,2 %, 50,9 %, 52,1 %, y 52,7 %), Span 20 (12,3 %, 12,7 %, 13,0 %, y 13,2 %), sílice anhidra coloidal (4,5 %, 3,5 %), y goma xantana (4,5 %, 2,7 %). Estas composiciones son suspensiones líquidas, amarillentas y homogéneas, que formaron un gel y burbujas no estables al hervir con agua. 250 y 1000 g del relleno difícilmente podrían extraerse con la jeringa y formar una espuma lechosa. Ambas formulaciones mostraron una buena capacidad de dispersión después de la desintegración de las

cápsulas (4,5 minutos). Aproximadamente el 80 % del relleno se disolvió después de 20 a 25 minutos y el 100 % después de aprox. 30 minutos.

Los ejemplos ilustrativos son ejemplos que ilustran características relevantes para la presente invención pero para los que las composiciones usadas en los ejemplos ilustrativos no están dentro del alcance de las presentes reivindicaciones.

Otras combinaciones de disolvente y tensioactivo en la mezcla líquida que muestran propiedades de resistencia al abuso cuando está presente sílice coloidal anhidra y goma xantana, incluyen polietilenglicol, y un tensioactivo seleccionado del grupo que consiste en aceite de ricino hidrogenado polioxil 40, tensioactivo de polisorbato, glicérido de caprilcaproil macrogol-8, y glicerol. Los ejemplos de polietilenglicol incluyen macrogol 400 y macrogol 600.

Los glicéridos de caprilcaproil macrogol-8 (Labrasol) en los Ejemplos ilustrativos N.º 30, 31 y 32 y sílice anhidra coloidal/goma xantana como agentes gelificantes dieron suspensiones homogéneas de color amarillento, que formaron un gel y una espuma parcialmente persistente en ebullición en agua. La solución no era apta para jeringa pero la dispersabilidad del gel era mala debido a la formación de una masa compacta después de 6 minutos en el medio de dispersión.

También se observaron propiedades de resistencia al abuso al reemplazar macrogol 400 (véase el Ejemplo ilustrativo 35) por macrogol 600 y goma xantana. Se produjo una emulsión lechosa espumosa intensiva después de la ebullición con agua, que no era apta para jeringa. Ambas formulaciones seleccionadas de los Ejemplos ilustrativos 35 y 36 fueron fácilmente dispersables en HCl 0,1 N a 100 rpm. El 80 % del relleno se disolvió después de 20 minutos y el 100 % en 30 minutos.

Además, se encontró que la mezcla líquida que comprendía un concentrado de fosfolípido y un agente tensioactivo de polisorbato o glicérido de caprilcaproil macrogol también mostró una solubilidad aceptable y una resistencia al abuso. Los tensioactivos de polisorbato en la formulación anterior que presentaban las propiedades de resistencia al abuso incluyen monolaurato de polioxietilen (20) sorbitán, monopalmitato de polioxietilen (20) sorbitán, monoestearato de polioxietilen (20) sorbitán, y monooleato de polioxietilen (20) sorbitán. Los ejemplos de concentrados de fosfolípidos incluyen Phosal 50 PG y Lipoid PPL 600. Para formulaciones seleccionadas, el uso de un potenciador de la viscosidad (sílice coloidal anhidra del 0,5 al 1,5 % en peso) se consideró necesario en formulaciones que contenían el principio farmacéutico activo susceptible de abuso para lograr la resistencia a la manipulación.

Aún otra combinación de componentes de la mezcla líquida que presentan solubilidad y resistencia al abuso es una mezcla líquida que comprende polietilenglicol, glicéridos de caprilcaproil macrogol-8, glicerol, un potenciador de la viscosidad, y cualquiera de una goma o una resina de intercambio iónico. El potenciador de la viscosidad puede ser una mezcla de sílice anhidra coloidal y una goma.

Dos ejemplos de formulaciones que presentan las propiedades deseadas incluyen Pseudoefedrina HCl como el principio farmacéutico activo susceptible de abuso. Una de las formulaciones comprende goma xantana (Formulación B), la otra resina de intercambio iónico de grado farmacéutico Amberlite IRP64 (Formulación A).

Estas formulaciones comprenden aproximadamente del 50 % al 60 % de polietilenglicol, del 15 % al 20 % de glicéridos de caprilcaproil macrogol-8, del 3 al 6 % de sílice anhidra coloidal, del 3 al 6 % de glicerol, del 1 % al 2 % de agua.

La Formulación A comprende macrogol 600 EP (479,02 mg/cápsula, 51,0 % de relleno), glicéridos de caprilcaproil macrogol-8 EP (160,00 mg, 17,0 %), sílice coloidal anhidra EP (45,00 mg, 4,8 %), glicerol, anhidro EP (47,00 mg, 5,0 %), agua purificada, EP (12,50 mg, 1,3 %), Amberlite IRP64 (80,00 mg, 8,5 %) y pseudoefedrina HCl (116,48 mg, 12,4 %).

La Formulación B comprende macrogol 600 EP (554,2 mg/cápsula, 58,3 % de relleno), glicéridos de caprilcaproil macrogol-8 EP (175,00 mg, 18,4 %), sílice coloidal anhidra EP (40,00 mg, 4,2 %), glicerol anhidro EP (47,00 mg, 4,9 %), agua purificada, EP (12,50 mg, 1,3 %), goma xantana (5,00 mg, 0,5 %) y pseudoefedrina HCl (116,48 mg, 12,3 %).

El macrogol 600 es un disolvente hidrófilo para los fármacos solubles en agua. Los glicéridos de caprilcaproil macrogol 8 son tensioactivos hidrófilos (HLB 14) y disolventes que mejoran la disolución y la

biodisponibilidad, y causan burbujas en la ebullición de la cápsula y se llenan con agua. La sílice anhidra coloidal es un potenciador de la viscosidad para estabilizar la suspensión de relleno hidrófilo. El glicerol es un plastificante en el relleno para reducir la migración de la cubierta al relleno. El agua aumenta la solubilidad del fármaco, reduce la concentración del agente gelificante y tiene un efecto positivo en las propiedades de disolución de liberación inmediata.

Con respecto a la goma xantana en la formulación B, este agente hidrogelificante se suspende en el relleno de la cápsula, pero al hervir el relleno de la cápsula con agua caliente, puede formar un gel altamente viscoso. Esta formación de gel reduce la jeringabilidad y la inyectabilidad.

Con respecto a Amberlite IRP64 en la formulación A, la sal HCl del ión amonio cuaternario del principio activo pseudoefedrina HCl puede crear un complejo de intercambio iónico de fármaco con la resina catiónica ácida débil (grupo -COOH) en Amberlite IRP64. Este complejo de pares de iones es estable en la formulación, pero se libera inmediatamente en el entorno del estómago, ya que el grupo -COOH de la resina tiene una alta afinidad con los iones H<sup>+</sup> presentes en el estómago. Además de la rápida liberación del principio farmacéutico activo susceptible de abuso en HCl 0,1 N, se logró un aumento de la viscosidad en ebullición de las formulaciones que contenían la resina Polyacrilix.

Los siguientes resultados se han obtenido para la disolución *in vitro* y la prueba de resistencia al abuso (jeringabilidad). La disolución de liberación inmediata (en HCl 0,1 N, a 75 rpm) mostró que más del 95 % del principio farmacéutico activo en cualquiera de las formulaciones se liberó en 30 minutos. Ambas formulaciones mostraron que no más del 33 % del ingrediente farmacéuticamente activo era detectable en una jeringa después de hervir el relleno de la cápsula con 5 ml de agua. Para la formulación B solo se recuperó aproximadamente el 9,8 % de la pseudoefedrina, y para la formulación A solo se recuperó aproximadamente el 12,2 % de la pseudoefedrina.

Tres ejemplos adicionales de formulaciones que presentan las propiedades deseadas también incluyen pseudoefedrina HCl como el principio farmacéutico activo susceptible de abuso. Dos de las formulaciones de liberación inmediata contenían resinas alternativas de intercambio iónico. La Formulación C comprendía Amberlite IRP69, y la Formulación D contenía Duolite AP143/1093. La formulación ilustrativa de liberación prolongada F comprendía Phosal PG en combinación con glicéridos de caprilcaproil macrogol-8 y goma xantana.

Las formulaciones C y D contenían aproximadamente del 50 % al 60 % de polietilenglicol, del 15 % al 20 % de glicéridos de caprilcaproil macrogol-8, del 3 % al 6 % de sílice anhidra coloidal, del 3 % al 6 % de glicerol, y del 1 % al 2 % de agua.

La formulación C contenía macrogol 600 EP (479,02 mg/cápsula, 51,0 % de relleno), glicéridos de caprilcaproil macrogol-8 EP (160,00 mg, 17,0 %), sílice anhidra coloidal EP (85,00 mg, 9,6 %), glicerol anhidro EP (47,00 mg, 5,0 %), agua purificada, EP (12,50 mg, 1,3 %), Amberlite IRP69 (40,00 mg, 4,3 %) y pseudoefedrina HCl (116,48 mg, 12,4 %).

La formulación D contenía macrogol 600 EP (459,02 mg/cápsula, 48,8 % de relleno), glicéridos de caprilcaproil macrogol-8 EP (160,00 mg, 17,0 %), sílice anhidra coloidal EP (65,00 mg, 6,9 %), glicerol anhidro EP (47,00 mg, 5,0 %), agua purificada EP (12,50 mg, 1,3 %), Duolite AP 143/1093 (80,00 mg, 8,5 %), y pseudoefedrina HCl (116,48 mg, 12,4 %).

La cubierta de cápsula contenía glicerol al 85 % EP, 112,15 mg (intervalo de 103,18 mg a 121,12 mg), sustancia seca parcialmente hidratada de sorbitol, 31,34 mg (28,83 mg a 33,85 mg), gelatina 160 bloom EP NF (bovina, kosher, Halal), 247,96 mg (228,12 a 267,80 mg).

Amberlite IRP69, poliestiren sulfonato sódico USP, una sal de sodio insoluble de un ácido fuerte y una base fuerte. El catión intercambiable móvil es sodio, que puede ser intercambiado por especies catiónicas (básicas) independientes del pH. La resina se une al principio activo en una matriz polimérica insoluble. El principio farmacéutico activo se libera de la resina *in vivo* en el tracto gastrointestinal con altas concentraciones de electrolitos.

La resina Duolite AP 143/1093, resina de colestiramina, es una resina de intercambio aniónico insoluble, muy básica y en forma de cloruro adecuada como vehículo para sustancias farmacéuticas aniónicas ácidas. La capacidad de intercambiar aniones de este copolímero de estireno/divinilbenceno con una funcionalidad de amonio cuaternario también es en gran medida independiente del pH. Además, la resina de colestiramina tiene propiedades

adsorbentes de pH independientes.

- Se han obtenido los siguientes resultados de los parámetros relevantes de la disolución *in vitro* y la prueba de resistencia al abuso ("jeringabilidad"). La disolución de liberación inmediata (en HCl 0,1 N, a 75 rpm) mostró que más del 90 % del principio farmacéutico activo en cualquiera de las formulaciones se liberó en 30 minutos. Ambas formulaciones mostraron que no se detectó más del 33 % del principio farmacéutico activo en una jeringa después de la ebullición del relleno de la cápsula con 5 ml de agua. Para la formulación C solo se recuperó aproximadamente el 10,2 % de la pseudoefedrina, y para la formulación D solo se recuperó aproximadamente el 12,1 % de la pseudoefedrina.
- 10 La formulación E contenía de aproximadamente el 50 al 80 % en peso de concentrado de fosfatidilcolina, del 15 al 25 % en peso de glicéridos de caprilcaproil macrogol-8, del 0,2 al 5 % de goma xantana, y del 4 al 10 % en peso de agua.
- 15 La formulación ilustrativa F contenía Phosal 50 PG (537,02 mg/cápsula, 56,5 % de relleno), glicéridos de caprilcaproil macrogol-8 EP (190,00 mg, 20,0 %), agua purificada EP (66,50 mg, 7,0 %), goma xantana EP (40,00 mg, 4,2 %) y pseudoefedrina HCl (116,48 mg, 12,3 %).
- 20 La cubierta de cápsula contenía propilenglicol al 85 % EP 78,73 mg (72,43 mg a 85,03 mg), glicerol al 85 % 35,64 mg (32,62 mg a 38,80 mg); gelatina 195 bloom EP NF (bovina) 304,67 mg (280,30 mg a 329,04 mg); dióxido de titanio EP USP 0,96 mg (0,88 mg a 1,037 mg); óxido de hierro rojo 0,064 mg (0,059 mg a 0,069 mg), óxido de hierro amarillo 0,90 mg (0,83 mg a 0,97 mg).
- 25 El concentrado de fosfolípidos también presenta gelificación en presencia de agua. Al igual que la goma xantana en la formulación B, el concentrado de fosfolípidos se puede disolver parcialmente en el relleno de la cápsula, y al hervir el relleno de la cápsula con agua caliente, forma un gel altamente viscoso. Tanto el concentrado de fosfolípidos como la goma xantana son susceptibles de burbujear al calentarse con agua, lo que da como resultado la formación de una espuma muy estable.
- 30 El principio farmacéutico activo se disuelve en la mezcla de agua purificada, Phosal 50 PG y glicéridos de caprilcaproilmacrogol. La goma xantana altamente concentrada (4,2 %) forma un hidrogel con la mezcla líquida en la cápsula que proporciona una liberación prolongada del principio farmacéutico activo durante 12 horas después de su administración.
- 35 Se han obtenido los siguientes resultados de la disolución *in vitro* y la prueba de resistencia al abuso. La disolución de liberación prolongada durante un total de 12 horas (2 horas en HCl 0,1 N, 2 horas en un tampón de pH 4,6 y 8 horas en un tampón de pH 6,8) mostró un perfil de disolución de orden cero de liberación prolongada. Durante un periodo de 12 horas, más del 97 % de la pseudoefedrina HCl se liberó en el medio de disolución. No más del 2,2 % de la pseudoefedrina HCl fue detectable en una jeringa después de la ebullición de la cápsula llena con 5 ml de agua.
- 40 agua.
- Otro aspecto de la presente invención es una cápsula resistente al abuso parenteral que comprende cualquiera de los líquidos resistentes al abuso como se ha descrito anteriormente.
- 45 La cápsula es una forma de dosificación oral para la administración de un principio farmacéutico activo. La cápsula comprende al menos una cubierta (también conocida como "cubierta de cápsula") y un relleno (también conocido como "relleno de cápsula"). La cubierta rodea completamente el relleno para mantener el relleno. La composición de la cubierta de la cápsula es tal que es compatible con el relleno.
- 50 La cápsula resistente al abuso parenteral comprende una cubierta que puede comprender cualquier material adecuado que se sabe que forma una cápsula. En una forma de realización de la presente invención, la cápsula es una cápsula de gelatina dura. La cápsula de gelatina dura puede formarse y llenarse de cualquier manera conocida en la técnica. En una forma de realización, la cápsula de gelatina dura está diseñada exclusivamente para optimizar el llenado de líquido.
- 55 En otra forma de realización, la cápsula es una cápsula blanda, tal como una cápsula de gelatina blanda. La cubierta se puede formar a partir de una combinación de gelatina, agua y un plastificante. La gelatina tipo A, con un punto isoiónico de 7 a 9, se deriva del colágeno con pretratamiento ácido. La gelatina tipo B, con un punto isoiónico de 4,8 a 5,2, es el resultado del pretratamiento alcalino del colágeno. Se puede usar gelatina tipo A, gelatina tipo B o

mezclas de las mismas para formar la cubierta de la cápsula.

Los ejemplos de plastificantes incluyen propilenglicol, glicerol, glicerina, sorbitol y Anidrisorb.

- 5 La carcasa puede estar compuesta por un material que no incluye gelatina. Los componentes ejemplares de cápsulas que no son de gelatina incluyen almidón modificado, celulosa modificada, sustancias derivadas de algas marinas y carragenano. En una forma de realización, la cubierta se basa en un almidón modificado y carragenano. Un ejemplo de una cubierta de este tipo es el OptiShell®, que es una cubierta derivada de polisacáridos vegetales que son adecuados para la encapsulación de formulaciones de relleno con un punto de fusión más alto, y para
- 10 cápsulas blandas que contienen matrices semisólidas para la liberación modificada de compuestos farmacológicos poco solubles y/o poco permeables. La cubierta puede estar compuesta por sustancias que cumplan las restricciones éticas, culturales, dietéticas o religiosas del consumidor objetivo de la cápsula, tal como las normas Kosher o las normas Halal.
- 15 Una cubierta de cápsula ejemplar comprende glicerol al 85 % EP (106,43 mg, intervalo de 97,92 mg a 114,94 mg), sustancia seca de sorbitol parcialmente hidrogenado (Anidrisorb 85/70, 30,87 mg, intervalo de 28,40 mg a 33,34 mg); gelatina 160 bloom EP NF (bovina, kosher, Halal, 244,17 mg, intervalo de 224,64 mg a 263,70 mg).

Una cubierta libre de gelatina ejemplar comprende 142,29 mg (intervalo de 128,06 mg a 156,518 mg) de almidón de maiz modificado; 46,06 mg (41,46 mg a 50,67 mg) de carragenano, 151,64 mg (136,48 mg a 166,80 mg) de sustancia seca parcialmente hidratada de sorbitol, 4,17 mg (3,75 a 4,59 mg) de hidrógeno fosfato de sodio anhidro, y 15,84 mg (14,26 a 17,42 mg) de purificada agua.

20

## EXPERIMENTOS

- 25 Los ejemplos ilustrativos 1 a 82 se refieren a la formulación de los ingredientes de relleno sin el principio farmacéutico activo. Estos ejemplos ilustrativos proporcionan una guía sobre la formulación del líquido de relleno completo. Los Ejemplos 83 a 157, de los cuales los Ejemplos no comparativos 83-117 son ilustrativos, divulgan un líquido resistente al abuso que comprende diversos principios farmacéuticos activos.
- 30 A menos que se especifique otra cosa, la dispersabilidad se probó en HCl 0,1 N con un aparato de disolución de paletas a 100 rpm. Una de las pruebas de resistencia al abuso fue si una mezcla con el 5 % de agua podía extraerse con una jeringa. Las composiciones que no se pudieron extraer con una jeringa o que difícilmente se podrían extraer con la jeringa se consideraron resistentes al abuso. Además, las composiciones en las que aproximadamente el
- 35 33 % o menos del ingrediente farmacéuticamente activo podía recuperarse de la solución extraído con la jeringa también se consideraron resistentes al abuso.

### Ejemplos ilustrativos 1 a 3: Formulaciones de grasa dura

- 40 Los ejemplos ilustrativos 1 a 3 muestran que las formulaciones a base de grasa dura probablemente no sean formulaciones viables resistentes al abuso.

#### Ejemplo ilustrativo 1

- 45 15,8 g de triglicéridos de cadena media, 2,5 g de aceite de semilla de soja hidrogenado, 41,7 g de grasa dura, 3,3 g de Povidona K 30, y 3,3 g de aceite de ricino hidrogenado polioxilo 40 se mezclaron para obtener una mezcla homogénea. La mezcla era firme a temperatura ambiente, y fluida y vertible a 30 °C. Cuando la mezcla se hirvió con agua (aprox. 250 mg de la mezcla en 5 ml de agua), la grasa dura se separó en enfriamiento. No se formaron burbujas de aire en la ebullición. La fase acuosa era apta para jeringa con una aguja de calibre 20, y también se
- 50 observaron pequeñas partículas de grasa dura en la jeringa. Después de la desintegración de la cubierta de las cápsulas llenas de laboratorio en aproximadamente 25 minutos, el relleno se dispersó con las partículas de grasa restantes en el medio de disolución y una película de aceite sobre la superficie.

#### Ejemplo ilustrativo 2

- 55 15,8 g de triglicéridos de cadena media, 2,5 g de aceite de semilla de soja hidrogenado, 41,7 g de grasa dura, 3,3 g de Povidona K 30, y 3,3 g de polisorbato 80 h se mezclaron para obtener una mezcla homogénea. La mezcla era firme a temperatura ambiente, y fluida y vertible a 30 °C. Cuando la mezcla se hirvió con agua, la grasa dura se separó en enfriamiento. No se formaron burbujas de aire en la ebullición, y la fase acuosa era apta para jeringa, y

también se observaron pequeñas partículas de grasa dura en la jeringa. Después de la desintegración de la cubierta en aproximadamente 25 minutos, el relleno se dispersó con las partículas de grasa restantes en el medio de disolución y una película de aceite sobre la superficie.

**5 Ejemplo ilustrativo 3**

15,8 g de triglicéridos de cadena media, 2,5 g de aceite de semilla de soja hidrogenado, 41,7 g de grasa dura, 3,3 g de Povidona K 30, y 3,3 g de aceite de ricino polioxilo 35 se mezclaron para obtener una mezcla homogénea. La mezcla era firme a temperatura ambiente, y fluida y vertible a 30 °C. Cuando la mezcla se hirvió con agua, la grasa dura se separó en enfriamiento. No se formaron burbujas de aire en la ebullición, y la fase acuosa era apta para jeringa, mientras que se observaron pequeñas partículas de grasa dura en la jeringa. Después de la desintegración de la cubierta en aproximadamente 25 minutos, el relleno se dispersó con las partículas de grasa restantes en el medio de disolución y una película de aceite sobre la superficie.

**15 Ejemplos ilustrativos 4 a 18: Formulaciones de triglicéridos de cadena media (LFCS Tipo I, II e III)**

Mediante el uso de triglicéridos de cadena media como disolvente/vehículo y Polisorbato 80 y/o Span 20, Cremophor EL/RH 40 y Labrasol como tensioactivos, se prepararon las composiciones de los Ejemplos ilustrativos 4 a 13. Estas formulaciones, que eran físicamente estables y mostraban la formación de pequeñas burbujas al hervir, eran aptas para jeringa. Las composiciones de los Ejemplos ilustrativos 14 a 18 muestran el efecto de la adición de agentes de gelificación de goma xantana y/o sílice anhidra coloidal.

**Ejemplo ilustrativo 4**

25 45,0 g de triglicéridos de cadena media, 10,0 g de aceite de semilla de soja hidrogenado, y 10,0 g de aceite de ricino hidrogenado polioxilo 40 se mezclaron para obtener una mezcla homogénea. La mezcla era blanda, fluida y vertible a temperatura ambiente. La muestra presentó un brillo de aceite y sedimentación.

**Ejemplo ilustrativo 5**

30 45,0 g de triglicéridos de cadena media, 10,0 g de aceite de semilla de soja hidrogenado, y 10,0 g de polisorbato 80 se mezclaron para obtener una mezcla homogénea. La mezcla era blanda, fluida y vertible a temperatura ambiente. La muestra presentó un brillo de aceite y sedimentación.

**35 Ejemplo ilustrativo 6**

45,0 g de triglicéridos de cadena media, 10,0 g de aceite de semilla de soja hidrogenado, y 10,0 g de aceite de ricino polioxil 35 se mezclaron para obtener una mezcla homogénea. La mezcla era blanda, fluida y vertible a temperatura ambiente. La muestra presentó un brillo de aceite y sedimentación.

**Ejemplo ilustrativo 7**

10,0 g de triglicéridos de cadena media y 40,0 g de polisorbato 80 se mezclaron para obtener una mezcla homogénea. La mezcla era una solución de color amarillento transparente. Cuando la solución se hirvió con agua, no se observó formación de espuma.

**Ejemplo ilustrativo 8**

41,0 g de glicérido de caprilcaproil macrogol-8, 6,5 g de triglicéridos de cadena media, y 2,5 g de poliglicerol-6-dioleato se mezclaron para obtener una solución de color amarillento transparente. Tras la adición de agua, se obtuvo una emulsión de color blanco. No se observó formación de espuma tras la ebullición con agua.

**Ejemplo ilustrativo 9**

55 8,0 g de triglicéridos de cadena media, 25,6 g de polisorbato 80, y 6,4 g de monolaurato de sorbitán se mezclaron para obtener una mezcla homogénea. La mezcla era una solución de color amarillento transparente. Tras la adición de agua, se obtuvo una solución turbia. Se observó poca formación de espuma tras la ebullición con agua. La solución turbia podía extraerse con la jeringa con poca formación de espuma.

**Ejemplo ilustrativo 10**

12,0 g de triglicéridos de cadena media, 22,4 g de polisorbato 80, y 5,6 g de monolaurato de sorbitán se mezclaron para obtener una mezcla homogénea. La mezcla era una solución de color amarillento transparente. Tras la adición de agua, se obtuvo una solución casi transparente. Se observó poca formación de espuma tras la ebullición con agua. La solución podía extraerse con la jeringa con poca formación de espuma.

**Ejemplo ilustrativo 11**

10 16,0 g de triglicéridos de cadena media, 19,2 g de polisorbato 80, y 4,8 g de monolaurato de sorbitán se mezclaron para obtener una mezcla homogénea. La mezcla era una solución de color amarillento transparente. Tras la adición de agua, se obtuvo una solución turbia. Se observó poca formación de espuma tras la ebullición con agua. La solución lechosa podía extraerse con la jeringa con poca formación de espuma.

**15 Ejemplo ilustrativo 12**

20,0 g de triglicéridos de cadena media, 16,0 g de polisorbato 80, y 4,0 g de monolaurato de sorbitán se mezclaron para obtener una mezcla homogénea. La mezcla era una solución de color amarillento transparente. Tras la adición de agua, se obtuvo una emulsión de color blanco. Se observó poca formación de espuma tras la ebullición con agua. La emulsión lechosa podía extraerse con la jeringa con poca formación de espuma.

**Ejemplo ilustrativo 13**

24,0 g de triglicéridos de cadena media, 12,8 g de polisorbato 80, y 3,2 g de monolaurato de sorbitán se mezclaron para obtener una mezcla homogénea. La mezcla era una solución de color amarillento transparente. Tras la adición de agua, se obtuvo una emulsión de color blanco. Se observó poca formación de espuma tras la ebullición con agua. La emulsión lechosa podía extraerse con la jeringa con poca formación de espuma.

**Ejemplo ilustrativo 14**

30 12,0 g de triglicéridos de cadena media, 22,4 g de polisorbato 80, 5,6 g de monolaurato de sorbitán, 1,5 g de sílice anhidra coloidal, y 4,0 g de goma xantana se mezclaron para obtener una suspensión de color amarillento homogénea que era un líquido vertible. Tras la adición de agua, la suspensión formó un gel. Tras la ebullición con agua, se observó formación de espuma, pero la espuma no persistió. La solución no podía extraerse con la jeringa.

35 La suspensión de color amarillento se usó para llenar una cápsula en forma de tubo. Después se probó la cápsula para determinar su capacidad de dispersión y, después de aproximadamente 20 minutos, aproximadamente el 40 % del relleno se dispersó.

**40 Ejemplo ilustrativo 15**

12,0 g de triglicéridos de cadena media, 22,4 g de polisorbato 80, 5,6 g de monolaurato de sorbitán, y 2,0 g de sílice anhidra coloidal se mezclaron para obtener un gel de color amarillento que era casi transparente. Tras la adición de agua, se formó una emulsión de color blanco. Tras la ebullición con agua, se observó poca formación de espuma. La solución lechosa podía extraerse con la jeringa.

**Ejemplo ilustrativo 16**

50 12,0 g de triglicéridos de cadena media, 22,4 g de polisorbato 80, 5,6 g de monolaurato de sorbitán, 2,0 g de sílice anhidra coloidal, y 2,0 g de goma xantana se mezclaron para obtener una suspensión de color amarillento homogénea que era vertible. Tras la adición de agua, se formó un gel. Tras la ebullición con agua, se observó formación de espuma y la espuma no persistió. La solución lechosa difícilmente podía extraerse con la jeringa. A una concentración superior de la suspensión (1 g en 5 ml de agua), la mezcla resultante presenta formación de espuma muy fuerte, y la mezcla no puede introducirse en la jeringa. La suspensión de color amarillento se probó para determinar la dispersabilidad como en el Ejemplo 14 ilustrativo y después de aproximadamente 4,5 minutos, la cápsula se abrió; después de aproximadamente 20 a 25 minutos, aproximadamente el 80 % del relleno se disolvió. Después de aproximadamente 30 a 35 minutos, se disolvió el 100 % del relleno.

**Ejemplo ilustrativo 17**

12,0 g de triglicéridos de cadena media, 22,4 g de polisorbato 80, 5,6 g de monolaurato de sorbitán, 1,5 g de sílice anhidra coloidal, y 1,5 g de goma xantana se mezclaron para obtener una suspensión de color amarillento homogénea que era vertible. Tras la adición de agua, se formó un gel. Tras la ebullición con agua, se observó formación de espuma y la espuma no persistió. La solución lechosa difícilmente podía extraerse con la jeringa. A una concentración superior de la suspensión, la mezcla resultante presentó formación de espuma muy fuerte, y la mezcla difícilmente se introdujo en la jeringa. La espuma podía escurrirse.

#### **Ejemplo ilustrativo 18**

10 12,0 g de triglicéridos de cadena media, 22,4 g de polisorbato 80, 5,6 g de monolaurato de sorbitán, 1,5 g de sílice anhidra coloidal, y 1,0 g de goma xantana se mezclaron para obtener una suspensión de color amarillento homogénea que era vertible. Tras la adición de agua, se formó un gel. Tras la ebullición con agua, se observó formación de espuma y la espuma no persistió. La solución lechosa difícilmente podía extraerse con la jeringa. A una concentración superior de la suspensión, la mezcla resultante presentó formación de espuma muy fuerte, y la mezcla difícilmente podía introducirse en la jeringa. La espuma podía escurrirse. La suspensión de color amarillento se probó para determinar la dispersabilidad como en el Ejemplo 14 ilustrativo y después de aproximadamente 4,5 minutos, la cápsula se abrió; después de aproximadamente 20 a 25 minutos, aproximadamente el 80 % del relleno se disolvió. Después de aproximadamente 30 a 35 minutos, se disolvió el 100 % del relleno.

#### **Ejemplos ilustrativos 19 a 37: Formulaciones de Macrogol (LFCS Tipo III e IV)**

Se prepararon varias formulaciones diferentes (Ejemplos ilustrativos n.º 19 a 26) a base de mezclas 7:1 de macrogol 400 con triglicéridos de cadena media o propilenglicol, polisorbato 80, Span 20, o Cremophor RH 40/EL como tensioactivos y sílice anhidra coloidal. Las soluciones homogéneas opalescentes a turbias de color amarillento formaron emulsiones o soluciones transparentes después de la ebullición con agua. No se observó formación de burbujas.

Mediante el uso de goma xantana como un agente gelificante (Ejemplos ilustrativos n.º 27 a 29) añadida a las mezclas de macrogol/propilenglicol, se produjo sedimentación y separación en fases.

Las mezcla 3:1 de macrogol 400 con los tensioactivos Cremophor RH 40, polisorbato 80 y Labrasol (Ejemplos ilustrativos N.º 30 a 32) y sílice anhidra coloidal/goma xantana como agentes gelificantes eran suspensiones homogéneas de color amarillento, que formaron un gel y una espuma parcialmente persistente en la ebullición en el agua. La solución no era apta para jeringa pero la dispersabilidad del gel era mala debido a la formación de una masa compacta después de 6 minutos en el medio de dispersión.

Una mezcla del 30 % de macrogol 400 con el 10 % de polisorbato 80 o Cremophor RH 40 y el 2 % de dióxido de silicio coloidal (Ejemplos ilustrativos N.º 33 y 34) formó geles transparentes no fluidos. Después de la ebullición con agua, las emulsiones de color blanco no burbujeantes resultantes fueron fácilmente aptas para jeringa con poca formación de espuma. Las formulaciones mostraron una buena dispersabilidad (80 % después de 20 minutos).

El reemplazo de Span 20 y Polisorbato 80 por Labrasol®, (glicéridos de Caprilo-Caproil macrogol) en el Ejemplo ilustrativo N.º 35 dio buenos resultados. El gel transparente a amarillento formó una emulsión de color blanco y burbujeante al hervir con agua. La emulsión lechosa, aunque se podía extraer con la jeringa, formaba burbujas intensas en la jeringa. La jeringabilidad se redujo por la adición de goma xantana como un agente gelificante adicional en los Ejemplos ilustrativos N.º 36 y 37. Se usaron Macrogol 400 o macrogol 600.

#### **Ejemplo ilustrativo 19**

50 42,5 g de macrogol 400, 6,3 g de triglicéridos de cadena media, 6,3 g de polisorbato 80, y 1,3 g de sílice anhidra coloidal se mezclaron para obtener una solución de color amarillento opalescente. Tras la adición de agua, se obtuvo una emulsión de color blanco. Tras la ebullición con agua, no se observó formación de espuma.

#### **Ejemplo ilustrativo 20**

42,5 g de macrogol 400, 6,3 g de triglicéridos de cadena media, 6,3 g de aceite de ricino hidrogenado polioxilo 40, y 1,3 g de sílice anhidra coloidal se mezclaron para obtener una solución de color amarillento opalescente. Tras la adición de agua, se obtuvo una emulsión de color blanco. Tras la ebullición con agua, no se observó formación de

espuma.

**Ejemplo ilustrativo 21**

5 42,5 g de macrogol 400, 6,3 g de triglicéridos de cadena media, 6,3 g de aceite de ricino polioxil 35, y 1,3 g de sílice anhídrico coloidal se mezclaron para obtener una solución de color amarillento opalescente. Tras la adición de agua, se obtuvo una emulsión de color blanco. Tras la ebullición con agua, no se observó formación de espuma.

**Ejemplo ilustrativo 22**

10 38,8 g de macrogol 400, 6,3 g de propilenglicol, 2,5 g de agua, 6,3 g de polisorbato 80, y 2,5 g de Povidona K 30 se mezclaron para obtener una solución turbia de color amarillo pálido que se separó.

**Ejemplo ilustrativo 23**

15 38,8 g de macrogol 400, 6,3 g de propilenglicol, 2,5 g de agua, 6,3 g de polisorbato 20, y 2,5 g de Povidona K 30 se mezclaron para obtener una solución turbia de color amarillo pálido homogénea. Tras la adición de agua, se obtuvo una solución transparente. Tras la ebullición con agua, no se observó formación de espuma.

**20 Ejemplo ilustrativo 24**

38,8 g de macrogol 400, 6,3 g de propilenglicol, 2,5 g de agua, 6,3 g de aceite de ricino hidrogenado polioxilo 40, y 2,5 g de Povidona K 30 se mezclaron para obtener una solución homogénea de color amarillo pálido casi transparente. Tras la adición de agua, se obtuvo una solución transparente. Tras la ebullición con agua, no se observó formación de espuma.

**Ejemplo ilustrativo 25**

30 38,8 g de macrogol 600, 6,3 g de propilenglicol, 2,5 g de agua, 6,3 g de polisorbato 80, y 2,5 g de Povidona K 30 se mezclaron para obtener una solución turbia de color amarillo pálido que se separó.

**Ejemplo ilustrativo 26**

35 38,8 g de macrogol 600, 6,3 g de propilenglicol, 2,5 g de agua, 6,3 g de polisorbato 80, y 2,5 g de Povidona K 30 se mezclaron para obtener una solución turbia de color amarillo pálido que se separó.

**Ejemplo ilustrativo 27**

40 35,0 g de macrogol 600, 6,3 g de propilenglicol, 2,5 g de agua, 6,3 g de aceite de ricino polioxil 35, y 6,3 g de goma xantana se mezclaron para obtener una mezcla que se separó y sedimentó.

**Ejemplo ilustrativo 28**

45 35,0 g de macrogol 600, 6,3 g de propilenglicol, 2,5 g de agua, 6,3 g de polisorbato 20, y 6,3 g de goma xantana se mezclaron para proporcionar una mezcla que se separó y sedimentó.

**Ejemplo ilustrativo 29**

50 35,0 g de macrogol 600, 6,3 g de propilenglicol, 2,5 g de agua, 6,3 g de aceite de ricino hidrogenado polioxilo 40, y 6,3 g de goma xantana se mezclaron para obtener una mezcla que se separó y sedimentó.

**Ejemplo ilustrativo 30**

55 30,0 g de macrogol 400, 10,0 g de aceite de ricino hidrogenado polioxilo 40, 5,0 g de goma xantana, y 1,0 g de sílice anhídrico coloidal se mezclaron para obtener una suspensión de color amarillento homogénea que era vertible. La suspensión formó un gel cuando se mezcló con agua. Tras la ebullición, el gel formó espuma y la espuma persistió parcialmente. La solución resultante no podía extraerse con una jeringa. La suspensión de color amarillento se probó para determinar su dispersabilidad como en el Ejemplo ilustrativo 14 y después de aproximadamente 60 minutos, el relleno era una masa compacta con menos del 50 % del relleno disuelto.

**Ejemplo ilustrativo 31**

30,0 g de macrogol 400, 10,0 g de polisorbato 80, 5,0 g de goma xantana, y 1,0 g de sílice anhidra coloidal se  
 5 mezclaron para obtener una suspensión de color amarillento homogénea que era vertible. La suspensión formó un  
 gel cuando se mezcló con agua. Tras la ebullición, el gel formó espuma y la espuma no persistió. La solución  
 resultante no podía extraerse con una jeringa. La suspensión de color amarillento se probó para determinar su  
 dispersabilidad y después de aproximadamente 60 minutos, el relleno era una masa compacta con menos del 50 %  
 del relleno disuelto.

10

**Ejemplo ilustrativo 32**

30,0 g de macrogol 400, 10,0 g de glicérido de caprilcaproil macrogol-8, 5,0 g de goma xantana, y 1,0 g de sílice  
 anhidra coloidal se mezclaron para obtener una suspensión de color amarillento homogénea que era vertible. La  
 15 suspensión formó un gel cuando se mezcló con agua. Tras la ebullición, el gel formó espuma, en el que la espuma  
 persistió parcialmente. La solución resultante no podía extraerse con una jeringa. La suspensión de color amarillento  
 se probó para determinar su dispersabilidad y después de aproximadamente 60 minutos, el relleno era una masa  
 compacta con menos del 50 % del relleno disuelto.

**Ejemplo ilustrativo 33**

30,0 g de macrogol 400, 10,0 g de aceite de ricino hidrogenado polioxil 40, y 2,0 g de sílice anhidra coloidal se  
 mezclaron para obtener un gel incoloro que era vertible. El gel formó una emulsión de color blanco cuando se  
 mezcló con agua. Tras la ebullición, no se observó formación de espuma. La solución resultante no podía extraerse  
 25 con una jeringa. La formulación se ensayó para determinar la dispersabilidad y después de aproximadamente 20  
 minutos, aproximadamente el 90 % del relleno se dispersó.

**Ejemplo ilustrativo 34**

30,0 g de macrogol 400, 10,0 g de polisorbato 80, y 2,0 g de sílice anhidra coloidal se mezclaron para obtener un  
 gen de color amarillento turbio que apenas era vertible. El gel formó una emulsión de color blanco cuando se mezcló  
 con agua. Tras la ebullición, no se observó formación de espuma. La solución resultante podía extraerse con una  
 jeringa. La formulación se ensayó para determinar la dispersabilidad y después de aproximadamente 20 minutos,  
 35 aproximadamente el 80 % del relleno se dispersó.

**Ejemplo ilustrativo 35**

30,0 g de macrogol 400, 10,0 g de glicérido de caprilcaproil macrogol-8, y 2,0 g de sílice anhidra coloidal se  
 mezclaron para obtener un gel de color amarillento transparente que era vertible. El gel formó una emulsión de color  
 40 blanco cuando se mezcló con agua. Tras la ebullición, se observó una fuerte formación de espuma. La solución  
 resultante podía extraerse con una jeringa. Para la mayor concentración de la formulación en agua, la emulsión  
 lechosa resultante presenta una fuerte formación de espuma y puede extraerse con la jeringa. La prueba de  
 dispersabilidad mostró que, después de aproximadamente 20 minutos, se disolvió el 80 % del relleno, y en 30  
 minutos se disolvió el relleno completo.

45

**Ejemplo ilustrativo 36**

30,0 g de macrogol 600, 10,0 g de glicérido de caprilcaproil macrogol-8, 2,0 g de sílice anhidra coloidal, y 0,8 g de  
 goma xantana se mezclaron para obtener un gen de color amarillento turbio que apenas era vertible. La mezcla  
 50 formó un gel cuando se mezcló con agua. Tras la ebullición, se observó poca formación de espuma. La mezcla  
 resultante podía extraerse con una jeringa. Para la mayor concentración de la formulación en agua, la mezcla  
 resultante no se pudo extraer con la jeringa y se observó una fuerte formación de espuma.

**Ejemplo ilustrativo 37**

55

30,0 g de macrogol 400, 10,0 g de glicérido de caprilcaproil macrogol-8, 2,0 g de sílice anhidra coloidal, y 2,0 g de  
 goma xantana se mezclaron para obtener un gen de color amarillento turbio que apenas era vertible. La mezcla  
 formó un gel cuando se mezcló con agua. Tras la ebullición, se observó poca formación de espuma. La mezcla  
 resultante podía extraerse con una jeringa. Para la mayor concentración de la formulación en agua, la mezcla

resultante no se pudo extraer con la jeringa y presentó una fuerte formación de espuma. La prueba de dispersabilidad mostró que, después de aproximadamente 20 minutos, se disolvió el 80 % del relleno, y en 30 minutos se disolvió el relleno completo.

#### 5 Ejemplos ilustrativos 38 a 46: Formulaciones de glicéridos parciales de cadena media (LFCS Tipo II e III a/b)

Se prepararon seis formulaciones (Ejemplos ilustrativos N.º 38 a 43) a base de glicéridos parciales de cadena media como disolventes junto con diferentes tensioactivos. Las soluciones de color amarillento formaron emulsiones sin formación de espuma de color blanco con agua. Mediante la adición de una mezcla de propilenglicol y Lipoide PPL 10 600 (Ejemplos ilustrativos N.º 44 a 46) se obtuvo una espuma no persistente en burbujeo. Sin embargo, las emulsiones eran fáciles aptas para jeringa. Esto demuestra la falta de idoneidad de los glicéridos parciales de cadena media como disolventes adecuados en rellenos para cápsulas resistentes al abuso.

#### Ejemplo ilustrativo 38

15 33,8 g de glicéridos parciales de cadena media, 6,3 g de polisorbato 80, y 3,8 g de Povidona K 30 se mezclaron para obtener una solución de color amarillo pálido transparente. La mezcla formó una emulsión de color gris cuando se mezcló con agua. Tras la ebullición, no se observó formación de espuma.

#### 20 Ejemplo ilustrativo 39

33,8 g de glicéridos parciales de cadena media, 6,3 g de polisorbato 20, y 3,8 g de Povidona K 30 se mezclaron para obtener una solución de color amarillo pálido transparente. La mezcla formó una emulsión translúcida de color gris cuando se mezcló con agua. Tras la ebullición, no se observa formación de espuma.

25

#### Ejemplo ilustrativo 40

33,8 g de glicéridos parciales de cadena media, 6,3 g de aceite de ricino hidrogenado polioxilo 40, y 3,8 g de Povidona K 30 se mezclaron para obtener una solución de color amarillo pálido transparente. La mezcla formó una 30 emulsión de color blanco cuando se mezcló con agua. Tras la ebullición, no se observó formación de espuma.

#### Ejemplo ilustrativo 41

25,0 g de glicéridos parciales de cadena media, 18,0 g de polisorbato 80, y 18,0 g de propilenglicol se mezclaron 35 para obtener una solución de color amarillo pálido transparente. La mezcla formó una emulsión de color blanco cuando se mezcló con agua. Tras la ebullición, no se observó formación de espuma. La emulsión lechosa podía extraerse con la jeringa.

#### Ejemplo ilustrativo 42

40 25,0 g de glicéridos parciales de cadena media, 18,0 g de polisorbato 20, y 18,0 g de propilenglicol se mezclaron para obtener una solución de color amarillo pálido transparente. La mezcla formó una emulsión de color blanco cuando se mezcló con agua. Tras la ebullición, no se observó formación de espuma.

#### 45 Ejemplo ilustrativo 43

25,0 g de glicéridos parciales de cadena media, 6,3 g de polisorbato 20, y 3,8 g de Povidona K 30 se mezclaron para obtener una solución de color amarillo pálido transparente. La mezcla formó una emulsión translúcida de color gris cuando se mezcló con agua. Tras la ebullición, no se observó formación de espuma.

50

#### Ejemplo ilustrativo 44

35,0 g de glicéridos parciales de cadena media y 15,0 g de lipoide PPL-600 se mezclaron para obtener una solución de color rojizo pardo transparente. Cuando se mezcla con agua, la mezcla se extiende, pero no forma una emulsión. 55 Tras la ebullición, se observó formación de espuma, pero no persistió. La emulsión lechosa podía extraerse con la jeringa.

#### Ejemplo ilustrativo 45

25,0 g de glicéridos parciales de cadena media, 15,0 g de lipoide PPL-600, y 10,0 g de propilenglicol se mezclaron para obtener una solución de color rojizo pardo transparente. Cuando se mezcla con agua, la mezcla se extiende, pero no forma una emulsión. Tras la ebullición, se observó formación de espuma, pero no persistió. La emulsión lechosa podía extraerse con la jeringa.

5

**Ejemplo ilustrativo 46**

20,0 g de glicéridos parciales de cadena media, 10,0 g de lipoide PPL-600, y 20,0 g de propilenglicol se mezclaron para obtener una solución de color rojizo pardo transparente. Cuando se mezcla con agua, la mezcla se extiende, pero no forma una emulsión. Tras la ebullición, se observó formación de espuma, pero no persistió. La emulsión lechosa podía extraerse con la jeringa.

10

**Ejemplos ilustrativos 47 a 65: Formulaciones de fosfolípidos (LFCS Tipo II e III a/b)**

15 Las formulaciones de los Ejemplos ilustrativos N.º 47 a 55 se basaron en Lipoide PPL 600 (una mezcla de fosfolípidos (76 % de PC) con triglicéridos de cadena media, aceite de semilla de soja, ésteres de ácidos grasos de tocoferol y glicerol). Las mezclas con macrogol eran físicamente inestables y se separaron en dos fases. En mezclas de 1:1 a 6:1 con propilenglicol y polisorbato 80 (Ejemplos ilustrativos N.º 52 a 55) se produjeron soluciones de color rojizo pardo transparentes, y se formó una emulsión de color blanco con una espuma no persistente en ebullición.

20 Las emulsiones de las formulaciones de los Ejemplos ilustrativos N.º 54 y 55 no eran aptas para jeringa bajo fuerte formación de espuma; ambas formulaciones se dispersaron fácilmente después de aproximadamente 15 minutos en el medio de disolución.

Las mezclas de Lipoide PPL 600 con propilenglicol se eligieron como la alternativa al concentrado de fosfolípidos Phosal 50 PG, que contiene aprox. el 56 % de fosfolípidos y el 36 % de propilenglicol, 3 % de mono- y diglicéridos y el 2,4 % de ácidos grasos de soja más el 2 % de etanol como vehículos.

25

Las formulaciones de los Ejemplos ilustrativos N.º 56 a 58 como mezclas 9:1 de Phosal 50 PG con polisorbato 80, Span 20 y Cremophor RH 40 eran soluciones de color amarillento transparente que formaron una emulsión de gelificación con una espuma parcialmente persistente en ebullición. Mediante el uso de 250 mg de masa de relleno, la emulsión de relleno era apta para jeringa pero presentó una formación intensiva de burbujas de aire. 1000 mg de la formulación del Ejemplo ilustrativo N.º 56 no pudieron extraerse con la jeringa.

30

Mediante la adición de sílice anhídrica coloidal (Ejemplos ilustrativos N.º 59, 64, y 65), la suspensión espumosa difícilmente se pudo extraer con la jeringa debido a una mayor viscosidad y formación de burbujas de aire.

35

Se añadió goma xantana adicional (Ejemplo ilustrativo N.º 60) y la emulsión hervida se separó en dos fases. Basándose en los resultados de miscibilidad de Phosal (mezclas de tensioactivo con etanol) y agua, se añadieron agua al 10 % (formulación del Ejemplo ilustrativo N.º 61) o mezclas de etanol y agua (formulaciones de los Ejemplos ilustrativos N.º 62 y 63) a las combinaciones de Phosal 50 PG/polisorbato 80. Las soluciones de color amarillo transparentes a turbias formaron emulsiones de gelificación parcialmente con burbujas en ebullición. La jeringabilidad de 1000 mg de estas formulaciones se redujo intensamente mediante la formación de burbujas muy fuertes.

40

**45 Ejemplo ilustrativo 47**

Se mezclaron 25,0 g de lipoide PPL-600 y 25,0 g de macrogol 600 para obtener una mezcla que se separa y aparecen sólidos en el primer día de reposo.

**50 Ejemplo ilustrativo 48**

25,0 g de lipoide PPL-600, y 25,0 g de macrogol 400 se mezclaron para obtener una mezcla que se separa después de un día de reposo.

**55 Ejemplo ilustrativo 49**

25,0 g de lipoide PPL-600, y 25,0 g de propilenglicol se mezclaron para obtener una mezcla que se separa y aparecen sólidos en el primer día de reposo.

**Ejemplo ilustrativo 50**

10,0 g de lipoide PPL-600, 10,0 g de macrogol 600, y 5,0 g de glicéridos parciales de cadena media se mezclaron para obtener una mezcla que se separa.

5

**Ejemplo ilustrativo 51**

10,0 g de lipoide PPL-600, 10,0 g de macrogol 400, y 5,0 g de glicéridos parciales de cadena media se mezclaron para obtener una mezcla que se separa.

10

**Ejemplo ilustrativo 52**

10,0 g de lipoide PPL-600, 10,0 g de propilenglicol, y 5,0 g de glicéridos parciales de cadena media se mezclaron para obtener una solución de color rojizo pardo transparente. Cuando se mezcló con agua, se formó una emulsión de color amarillento. Tras la ebullición, se observó formación de espuma, pero no persistió. La emulsión lechosa podía extraerse con la jeringa.

15

**Ejemplo ilustrativo 53**

20 12,5 g de lipoide PPL-600, 18,8 g de polisorbato 80, y 18,8 g de propilenglicol se mezclaron para obtener una solución de color rojizo pardo transparente. Cuando se mezcló con agua, la mezcla se volvió turbia. Tras la ebullición, se observó poca formación de espuma. La emulsión turbia podía extraerse con la jeringa.

**Ejemplo ilustrativo 54**

25

25,0 g de lipoide PPL-600, 12,5 g de polisorbato 80, y 12,5 g de propilenglicol se mezclaron para obtener una solución de color amarillo-pardo transparente. Cuando se mezcló con agua, se formó una emulsión de color blanco. Tras la ebullición, se observó poca formación de espuma, y la espuma no persistió. La emulsión lechosa podía extraerse con la jeringa.

30

**Ejemplo ilustrativo 55**

37,5 g de lipoide PPL-600, 6,3 g de polisorbato 80, y 6,3 g de propilenglicol se mezclaron para obtener una solución de color rojizo-pardo transparente. Cuando se mezcló con agua, se formó una emulsión de color blanco. Tras la ebullición, se observó formación de espuma, y la espuma persistió parcialmente. Fue muy difícil extraer la emulsión lechosa con la jeringa.

35

**Ejemplo ilustrativo 56**

40 20,0 g de Phosal 50 PG y 2,0 g de polisorbato 80 se mezclaron para obtener una solución de color amarillo transparente. Se formó una emulsión de color amarillento cuando se mezcló con agua, formando parcialmente un gel. Tras la ebullición, se observó formación de espuma, y la espuma persistió parcialmente. Aunque fue posible introducir la emulsión lechosa espumosa obtenida después de la ebullición en la jeringa, para la mayor concentración, se observó una formación de espuma muy fuerte, y la emulsión lechosa no pudo introducirse en la jeringa. La prueba de dispersabilidad mostró que después de aproximadamente 10 a 15 minutos, el 100 % del relleno se dispersó finamente.

45

**Ejemplo ilustrativo 57**

50 20,0 g de Phosal 50 PG y 2,0 g de aceite de ricino hidrogenado polioxilo 40 se mezclaron para obtener una solución de color amarillo transparente. Se formó una emulsión de color amarillento cuando se mezcló con agua, formando parcialmente un gel. Tras la ebullición, se observó formación de espuma, y la espuma persistió parcialmente. La emulsión lechosa resultante podía introducirse en la jeringa. La prueba de dispersabilidad mostró que después de aproximadamente 15 minutos el 100 % del relleno se dispersó.

55

**Ejemplo ilustrativo 58**

20,0 g de Phosal 50 PG y 2,0 g de monolaurato de sorbitán se mezclaron para obtener una solución de color amarillo transparente. Se formó una emulsión de color amarillento cuando se mezcló con agua, formando

parcialmente un gel. Tras la ebullición, se observó formación de espuma, y la espuma persistió parcialmente. La emulsión lechosa resultante podía introducirse en la jeringa. La prueba de dispersabilidad mostró que después de aproximadamente 15 minutos el 100 % del relleno se dispersó.

#### 5 Ejemplo ilustrativo 59

20,0 g de Phosal 50 PG, 2,0 g de polisorbato 80, y 1,5 g de sílice anhidra coloidal se mezclaron para obtener una solución de color amarillo transparente. Se formó una emulsión de color amarillento cuando se mezcló con agua, formando parcialmente un gel. Tras la ebullición, se observó formación de espuma, y la espuma persistió  
10 parcialmente. Fue difícil introducir la emulsión lechosa en la jeringa.

#### Ejemplo ilustrativo 60

20,0 g de Phosal 50 PG, 2,0 g de polisorbato 80, 1,5 g de sílice anhidra coloidal, y 1,5 g de goma xantana se  
15 mezclaron para obtener una suspensión de color amarillo. Se formó una emulsión de color amarillento cuando se mezcló con agua, formando parcialmente un gel. Tras la ebullición, se observó formación de espuma, y la espuma persistió parcialmente. Fue difícil introducir la emulsión lechosa en la jeringa. A las mayores concentraciones, la formulación se separa, y la fase acuosa puede introducirse en la jeringa.

#### 20 Ejemplo ilustrativo 61

9,0 g de Phosal 50 PG, 1,0 g de polisorbato 80, y 1,0 g de agua se mezclaron para obtener una suspensión de color amarillo turbia. Se formó una emulsión de color amarillento cuando se mezcló con agua, formando parcialmente un gel. Tras la ebullición, se observó formación de espuma, y la espuma persistió parcialmente. Aunque fue posible  
25 introducir la emulsión lechosa espumosa obtenida después de la ebullición en la jeringa, para la mayor concentración, se observó una formación de espuma muy fuerte, y la emulsión lechosa no pudo introducirse en la jeringa. La prueba de dispersabilidad mostró que después de aproximadamente 20 minutos el 100 % del relleno se dispersó finamente.

#### 30 Ejemplo ilustrativo 62

9,0 g de Phosal 50 PG, 1,0 g de polisorbato 80, 0,75 g de agua, y 0,25 g de etanol se mezclaron para obtener una solución de color amarillo casi transparente. Se formó una emulsión de color amarillento cuando se mezcló con agua, formando parcialmente un gel. Tras la ebullición, se observó formación de espuma, y la espuma persistió  
35 parcialmente. La emulsión lechosa podía introducirse en la jeringa.

#### Ejemplo ilustrativo 63

9,0 g de Phosal 50 PG, 1,0 g de polisorbato 80, 0,5 g de agua, y 0,5 g de etanol se mezclaron para obtener una  
40 suspensión de color amarillo transparente. Se formó una emulsión de color amarillento cuando se mezcló con agua, formando parcialmente un gel. Tras la ebullición, se observó formación de espuma, y la espuma persistió parcialmente. Aunque fue posible introducir la emulsión lechosa espumosa obtenida después de la ebullición en la jeringa, para la mayor concentración, se observó una formación de espuma muy fuerte, y la emulsión lechosa no pudo introducirse en la jeringa. La prueba de dispersabilidad mostró que después de aproximadamente 10 minutos  
45 el 100 % del relleno se dispersó finamente.

#### Ejemplo ilustrativo 64

20,0 g de Phosal 50 PG, 2,0 g de monoaurato de sorbitán, y 1,5 g de sílice anhidra coloidal se mezclaron para  
50 obtener una suspensión de color amarillo casi transparente. Se formó una emulsión de color amarillento cuando se mezcló con agua, formando parcialmente un gel. Tras la ebullición, se observó formación de espuma, y la espuma persistió parcialmente. Fue muy difícil introducir la emulsión lechosa espumosa en la jeringa.

#### Ejemplo ilustrativo 65

55 20,0 g de Phosal 50 PG, 2,0 g de monoaurato de sorbitán, y 1,5 g de sílice anhidra coloidal y 1,5 g de goma xantana se mezclaron para obtener una suspensión de color amarillo. Se formó una emulsión de color amarillento cuando se mezcló con agua, formando parcialmente un gel. Tras la ebullición, se observó formación de espuma, y la espuma persistió parcialmente. Fue muy difícil introducir la emulsión lechosa espumosa en la jeringa.

**Ejemplo ilustrativo 66**

10,0 g de monolaurato de propilenglicol y 5,0 g de aceite de ricino hidrogenado polioxil 40 se mezclaron para obtener una mezcla de color blanco turbia, que se separó después de aproximadamente 2 días. Se formó una emulsión floculante cuando se mezcló con agua. No se observó formación de espuma tras la ebullición.

**Ejemplo ilustrativo 67**

10 10,0 g de monolaurato de propilenglicol y 5,0 g de Labrafil M 2125 CS se mezclaron para obtener una solución de color amarillento transparente. La solución se separa cuando se mezcla con agua. No se observó formación de espuma tras la ebullición.

**Ejemplo ilustrativo 68**

15 10,0 g de monolaurato de propilenglicol y 5,0 g de polisorbato 80 se mezclaron para obtener una solución de color amarillento transparente. Se formó una emulsión de color blanco cuando la solución se mezcló con agua. No se observó formación de espuma tras la ebullición.

**Ejemplo ilustrativo 69**

20 10,0 g de monolaurato de propilenglicol y 5,0 g de glicérido de caprilcaproilmacrogl-8 se mezclaron para obtener una solución incolora transparente. Se formó una emulsión de color blanco cuando la solución se mezcló con agua. No se observó formación de espuma tras la ebullición.

**Ejemplo ilustrativo 70**

25 10,0 g de monolaurato de propilenglicol y 5,0 g de lipoide PPL-600 se mezclaron para obtener una solución de color amarillento transparente. Tras la adición de agua, la solución formó parcialmente un gel y se separó. No se observó formación de espuma tras la ebullición.

**Ejemplo ilustrativo 71**

35 10,0 g de monolaurato de propilenglicol y 5,0 g de macrogol-32-glicerolurato se mezclaron para obtener una masa sólida de color blanco.

**Ejemplo ilustrativo 72**

40 2,0 g de gelucire 44/14 y 8,0 g de lipoide PPL-600 se mezclaron para obtener una masa sólida de color amarillo-pardo.

**Ejemplo ilustrativo 73**

45 2,0 g de gelucire 44/14 y 8,0 g de Labrafil M 2125 CS se mezclaron para obtener un líquido pastoso de color amarillento turbio que se separó. Tras la adición de agua, se formó una emulsión de color blanco. No se observó formación de espuma tras la ebullición.

**Ejemplo ilustrativo 74**

50 2,0 g de gelucire 44/14 y 8,0 g de glicéridos parciales de cadena media se mezclaron para obtener una solución de color amarillento transparente. Tras la adición de agua, se formó una emulsión de color blanco. No se observó formación de espuma tras la ebullición.

**Ejemplo ilustrativo 75**

55 2,0 g de gelucire 44/14 y 8,0 g de macrogol 600 se mezclaron para obtener una masa sólida de color blanco.

**Ejemplo ilustrativo 76**

2,0 g de gelucire 44/14 y 8,0 g de monolaurato de propilenglicol se mezclaron para obtener una solución de color blanco turbia que se separó. Tras la adición de agua, se formó una emulsión de color blanco. No se observó formación de espuma tras la ebullición.

#### 5 Ejemplo ilustrativo 77

2,0 g de gelucire 44/14 y 8,0 g de mono-/di-/tri-glicéridos de aceite de maíz se mezclaron para obtener una solución de color amarillento transparente que solidifica después de 1 a 2 días. Tras la adición de agua, se formó una emulsión de color blanco. No se observó formación de espuma tras la ebullición.

10

#### Ejemplo ilustrativo 78

25,0 g de polisorbato 80, 12,5 g de etanol, y 12,5 g de propilenglicol se mezclaron para obtener una solución de color amarillento transparente. Tras la adición de agua, se formó una solución transparente. Se observó formación de espuma tras la ebullición, pero la espuma no persiste.

15

#### Ejemplo ilustrativo 79

5,0 g de macrogol-32-glicerolaurato, 37,5 g de poliglicerol-6-dioleato, y 20,0 g de propilenglicol se mezclaron para obtener una mezcla que se separa.

20

#### Ejemplo ilustrativo 80

10,0 g de macrogol-32-glicerolaurato, 10,0 g de poliglicerol-6-diolato, y 20,0 g de propilenglicol se mezclaron para obtener una mezcla que se separa, y parcialmente se solidifica.

25

#### Ejemplo ilustrativo 81

15,0 g de macrogol-32-glicerolaurato, 5,0 g de poliglicerol-6-dioleato, y 20,0 g de propilenglicol se mezclaron para obtener una mezcla que se separa, y parcialmente se solidifica.

30

#### Ejemplo ilustrativo 82

25,0 g de polisorbato 80 y 25,0 g de gliceril-monocaprato/-caprilato se mezclaron para obtener una solución de color amarillento transparente. Tras la mezcla con agua, se obtuvo una emulsión de color blanco. Se observó poca formación de espuma tras la ebullición.

35

#### Ejemplos ilustrativos 83 a 93: Formulaciones lipófilas de pseudoefedrina HCl

Las formulaciones lipófilas de los Ejemplos ilustrativos 83 a 93 proporcionan formulaciones de gel blando resistentes al abuso para activos altamente lipófilos. Se desarrollaron formulaciones de relleno a base de lípidos (LFCS I y II) que contenían triglicéridos de cadena media y grasa dura como una matriz de lípidos y goma xantana como agente para potenciar la viscosidad. Las formulaciones diferían con respecto a sus concentraciones de grasa dura (del 0 al 62,2 % en peso), triglicéridos de cadena media (del 0 al 62,2 % en peso), tensioactivo (del 5,0 al 45,6 % en peso), goma xantana (del 1,1 al 4,4 % en peso), y sílice anhídrica coloidal (del 0 al 1,7 % en peso). Se usaron polisorbato 80, monooleato de sorbitán, en solitario y en mezclas y ricinoleato de macrogolglicerol (Kolliphor EL) como tensioactivos.

45

Estas formulaciones lipófilas, especialmente aquellas que contienen altas concentraciones de grasa dura, se desarrollaron basándose en los resultados iniciales de las propiedades de disolución IR de incumplimiento, con el objetivo de obtener un perfil de liberación prolongada. Algunas formulaciones muestran perfiles de liberación IR inesperados de geles blandos rellenos de laboratorio que contienen 116,48 mg de pseudoefedrina HCl en 870 a 900 mg de relleno.

50

#### Ejemplo de trabajo ilustrativo 83

55

14,6 g de triglicéridos de cadena media, 27,3 g de polisorbato 80, 6,7 g de monolaurato de sorbitán (SPAN 20), 1,0 g de sílice anhídrica coloidal, 2,7 g de goma xantana, y 7,8 g de pseudoefedrina HCl se mezclaron para obtener una suspensión de color beige, homogénea, blanda, fluida y vertible que formó espuma tras la ebullición, y formó un gel. Difícilmente podía extraerse con la jeringa, se detectó un 7,8 % de pseudoefedrina HCl. En 30 minutos,

aproximadamente el 93,9 % de pseudoefedrina HCl se liberó en HCl 0,1 N.

**Ejemplo comparativo 84**

5 9,2 g de triglicéridos de cadena media, 37,3 g de grasa dura, 3,0 g de polisorbato 80, 2,7 g de goma xantana, y 7,8 g de pseudoefedrina HCl se mezclaron para obtener una suspensión de color blanquecino que era vertible y fluida a 30 °C, pero era un sólido a temperatura ambiente

**Ejemplo comparativo 85**

10

14,6 g de grasa dura, 27,3 g de polisorbato 80, 6,7 g de monolaurato de sorbitán/SPAN 20, 1,0 g de sílice anhídrica coloidal, 2,7 g de goma xantana, y 7,8 g de pseudoefedrina HCl se mezclaron para obtener una suspensión de color blanquecino que era vertible y fluida a 30 °C, pero era un sólido a temperatura ambiente.

**15 Ejemplo comparativo 86**

35,2 g de grasa dura, 6,7 g de polisorbato 80, 6,7 g de monolaurato de sorbitán/SPAN 20, 1,0 g de sílice anhídrica coloidal, 2,7 g de goma xantana, y 7,8 g de pseudoefedrina HCl se mezclaron para obtener una suspensión de color blanquecino que era vertible y fluida a 30 °C, pero era firme a temperatura ambiente. Después de la ebullición con agua, difícilmente podía extraerse con la jeringa; se detectó un 5,8 % de pseudoefedrina HCl. En 30 minutos, se liberó el 87,6 % de pseudoefedrina HCl en HCl 0,1 N.

**Ejemplo comparativo 87**

25 9,2 g de triglicéridos de cadena media, 34,3 g de grasa dura, 6,0 g de polisorbato 80, 2,7 g de goma xantana, y 7,8 g de pseudoefedrina HCl se mezclaron para obtener una suspensión de color blanquecino que era vertible y fluida a 30 °C, pero era firme a temperatura ambiente. Después de la ebullición con agua, difícilmente podía extraerse con la jeringa; se detectó un 3,2 % de pseudoefedrina HCl. En 30 minutos, se detectó el 100,5 % de pseudoefedrina HCl según se liberó en HCl 0,1 N.

30

**Ejemplo comparativo 88**

35 9,2 g de triglicéridos de cadena media, 37,3 g de grasa dura, 3,0 g de glicerol ricinoleato de macrogol, 2,7 g de goma xantana, y 7,8 g de pseudoefedrina HCl se mezclaron para obtener una suspensión de color blanquecino que era vertible y fluida a 30 °C, pero era firme a temperatura ambiente. Difícilmente podía extraerse con la jeringa; se detectó un 8,1 % de pseudoefedrina HCl. En 30 minutos, se detectó el 111 % de pseudoefedrina HCl según se liberó en HCl 0,1 N.

**Ejemplo comparativo 89**

40

35,2 g de grasa dura, 6,7 g de polisorbato 80, 6,7 g de monolaurato de sorbitán/SPAN 20, 1,0 g de sílice anhídrica coloidal, 2,7 g de goma xantana, y 7,8 g de pseudoefedrina HCl se mezclaron para obtener una suspensión de color blanquecino que era vertible y fluida a 30 °C, pero era firme a temperatura ambiente.

**45 Ejemplo comparativo 90**

9,2 g de triglicéridos de cadena media, 34,3 g de grasa dura, 6,0 g de polisorbato 80, 2,7 g de goma xantana, y 7,8 g de pseudoefedrina HCl se mezclaron para obtener una suspensión de color blanquecino que era vertible y fluida a 30 °C, pero era firme a temperatura ambiente.

50

**Ejemplo comparativo 91**

55 14,6 g de triglicéridos de cadena media, 27,3 g de polisorbato 80, 6,7 g de monolaurato de sorbitán/SPAN 20, 1,0 g de sílice anhídrica coloidal, 0,7 g de goma xantana, y 7,8 g de pseudoefedrina HCl se mezclaron para obtener una suspensión de color beige que era homogénea, blanda fluida y vertible.

**Ejemplo comparativo 92**

43,7 g de triglicéridos de cadena media, 82,0 g de polisorbato 80, 20,0 g de monolaurato de sorbitán/SPAN 20, 3,0 g

de sílice anhídrida coloidal, 2,0 g de goma xantana, y 23,3 g de pseudoefedrina HCl se mezclaron para obtener una suspensión de color beige que era homogénea, blanda, fluida y vertible.

#### **Ejemplo de trabajo ilustrativo 93**

- 5 9,2 g de triglicéridos de cadena media, 37,3 g de grasa dura, 3,0 g de polisorbato 80, 2,7 g de goma xantana, 7,8 g de pseudoefedrina HCl se mezclaron para obtener una suspensión de color blanquecino que era vertible, fluida a 30 °C, pero firme a temperatura ambiente. Después de la ebullición con agua, difícilmente podía extraerse con la jeringa; se detectó un 8,3 % de pseudoefedrina HCl. En 120 minutos, el 49,2 % de pseudoefedrina HCl se liberó en HCl 0,1 N, después de 240 minutos, el 92,6 % de pseudoefedrina HCl se liberó en un tampón a pH 4,6. Después de 720 minutos, el 97,8 % de pseudoefedrina HCl se liberó en un tampón a pH 6,8.

#### **Ejemplos ilustrativos 94 a 100: Formulaciones lipófilas**

- 15 Para lograr un perfil de disolución de liberación prolongada, se prepararon mezclas del 5 al 20 % de Compritol 888 ATO (dibehenato de glicerol) o Precirol ATO 5 (estearato de glicerilo) con triglicéridos de cadena media mediante la fusión de dichos componentes lipídicos a 60 °C y enfriamiento por agitación a temperatura ambiente. Estas matrices lipídicas sólidas o semisólidas se incorporaron en formulaciones a base de triglicéridos de cadena media como excipiente lipídico, polisorbato 80 como tensioactivo y goma xantana como agente gelificante y potenciador de la viscosidad.

El uso de Precirol ATO 5 en algunos de los ejemplos a continuación muestra un excelente perfil de liberación inmediata: por ejemplo, para la formulación del Ejemplo comparativo 95, en 30 minutos, se liberó aproximadamente el 90,7 % de la pseudoefedrina HCl.

#### **Ejemplo comparativo 94**

- 30 38,2 g de triglicéridos de cadena media, 8,0 g de Precirol® ATO 5 (diestearato de glicerilo) 2,3 g de polisorbato 80, 0,3 g de goma xantana, y 5,8 g de pseudoefedrina HCl se mezclaron para obtener una suspensión de color blanquecino que era vertible, fluida a 40 °C, pero firme a temperatura ambiente. El perfil IR mostró que se liberó el 90,7 % de pseudoefedrina HCl. La jeringabilidad en el trabajo posterior se optimizó aumentando el nivel de carga de goma xantana.

#### **Ejemplo comparativo 95**

- 35 28,7 g de triglicéridos de cadena media, 8,0 g de Compritol 888ATO, 2,3 g de polisorbato 80, 0,3 g de goma xantana, y 5,8 g de pseudoefedrina HCl se mezclaron para obtener una suspensión de color blanquecino que era vertible, fluida a 40 °C, pero firme a temperatura ambiente.

#### **Ejemplo comparativo 96**

40 34,4 g de triglicéridos de cadena media, 4,5 g de Compritol 888ATO, 2,3 g de polisorbato 80, 0,3 g de goma xantana, y 5,8 g de pseudoefedrina HCl se mezclaron para obtener una suspensión de color blanquecino que era vertible, fluida a 40 °C, pero firme a temperatura ambiente.

#### **Ejemplo comparativo 97**

- 50 36,7 g de triglicéridos de cadena media, 2,3 g de Compritol 888ATO, 2,3 g de polisorbato 80, 0,3 g de goma xantana, y 5,8 g de pseudoefedrina HCl se mezclaron para obtener una suspensión de color blanquecino que era vertible, fluida a 40 °C, pero firme a temperatura ambiente.

#### **Ejemplo comparativo 98**

- 55 13,2 g de triglicéridos de cadena media, 19,5 g de grasa dura, 2,3 g de Compritol 888ATO, 2,3 g de polisorbato 80, 2,0 g de goma xantana, y 5,8 g de pseudoefedrina HCl se mezclaron para obtener una suspensión de color blanquecino que era vertible, fluida a 40 °C, pero firme a temperatura ambiente.

#### **Ejemplo comparativo 99**

43,2 g de triglicéridos de cadena media, 6,0 g de Compritol 888ATO, 3,0 g de polisorbato 80, 2,7 g de goma xantana, y 7,8 g de pseudoefedrina HCl se mezclaron para obtener una suspensión de color blanquecino que era vertible, fluida a 40 °C, pero firme a temperatura ambiente. La formulación difícilmente podía extraerse con la jeringa.

#### 5 Ejemplo comparativo 100

43,2 g de triglicéridos de cadena media, 6,0 g de Precirol ATO 5, 3,0 g de polisorbato 80, 2,7 g de goma xantana, y 7,8 g de pseudoefedrina HCl se mezclaron para obtener una suspensión de color blanquecino que era vertible, fluida a 40 °C, pero firme a temperatura ambiente. La formulación difícilmente podía extraerse con la jeringa.

10

#### Ejemplos 101 a 117: Formulaciones de Phosal

Las composiciones de los Ejemplos ilustrativos N.º 101, 102, 104 a 106, 108, y 109 son formulaciones de Phosal/polisorbato 80/sílice anhidra coloidal. Estas formulaciones presentan una liberación de cápsulas rellenas de laboratorio que contienen 116,48 mg de pseudoefedrina HCl en 900 a 950 mg de relleno, que fue más lenta que la liberación inmediata, y fue más rápida que las formulaciones de liberación prolongada 107, 116 y 117, que presentan un perfil de disolución de liberación sostenida de más de 12 horas. Un aumento de la concentración de sílice coloidal anhidra a 20 mg (2,2 %) conduce a un perfil de liberación más lento.

#### 20 Ejemplo de trabajo ilustrativo 101

41,9 g de Phosal 50 PG, 4,7 g de polisorbato 80, 4,7 g de agua purificada, 1,0 g de sílice anhidra coloidal, y 7,8 g de pseudoefedrina HCl se mezclaron para obtener un gel de color amarillo que era homogéneo, blando, fluido, vertible y casi transparente. La mezcla formó espuma en ebullición, y formó un gel, que difícilmente podía extraerse con la jeringa.

#### Ejemplo de trabajo ilustrativo 102

41,9 g de Phosal 50 PG, 4,7 g de polisorbato 80, 4,7 g de agua purificada, 0,7 g de sílice anhidra coloidal, y 7,8 g de pseudoefedrina HCl se mezclaron para obtener un gel de color amarillo que era homogéneo, blando, fluido, vertible y casi transparente. La mezcla formó espuma en ebullición, y formó un gel, que difícilmente podía extraerse con la jeringa. Se detectó el 16,7 % de pseudoefedrina HCl. En 30 minutos, se liberó el 88,6 % de pseudoefedrina HCl en HCl 0,1 N.

#### 35 Ejemplo de trabajo ilustrativo 103

41,9 g de Phosal 50 PG, 5,0 g de polisorbato 80, 5,0 g de agua purificada, 0,3 g de goma xantana, y 7,8 g de pseudoefedrina HCl se mezclaron para obtener un gel de color amarillo que era homogéneo, blando, fluido, vertible y era turbio. La mezcla formó espuma en ebullición, y formó un gel, que difícilmente podía extraerse con la jeringa.

40

#### Ejemplo de trabajo ilustrativo 104

41,6 g de Phosal 50 PG, 4,7 g de polisorbato 80, 2,3 g de agua purificada, 2,3 g de etanol anhidro, 1,3 g de sílice anhidra coloidal, y 7,8 g de pseudoefedrina HCl se mezclaron para obtener un gel de color amarillo que era homogéneo, blando, fluido, vertible y casi transparente. La mezcla formó espuma en ebullición, y formó un gel, que difícilmente podía extraerse con la jeringa.

#### Ejemplo de trabajo ilustrativo 105

46,2 g de Phosal 50 PG, 4,7 g de polisorbato 80, 1,3 g de sílice anhidra coloidal, y 7,8 g de pseudoefedrina HCl se mezclaron para obtener un gel de color amarillo que era homogéneo, blando, fluido, vertible y casi transparente. La mezcla formó espuma en ebullición, y formó un gel, que difícilmente podía extraerse con la jeringa.

#### Ejemplo de trabajo ilustrativo 106

55

40,2 g de Phosal 50 PG, 5,0 g de polisorbato 80, 5,7 g de agua purificada, 1,3 g de sílice anhidra coloidal, y 7,8 g de pseudoefedrina HCl se mezclaron para obtener un gel de color amarillo que era homogéneo, blando, fluido, vertible y turbio. La mezcla formó espuma en ebullición, y formó un gel, que difícilmente podía extraerse con la jeringa.

**Ejemplo de trabajo ilustrativo 107**

37,6 g de Phosal 50 PG, 12,7 g de glicéridos de caprilcaproil macrogol-8, 2,7 g de agua purificada, 2,7 g de goma xantana, y 7,8 g de pseudoefedrina HCl se mezclaron para obtener un gel de color amarillo que era homogéneo, 5 blando, fluido, vertible y era turbio. La mezcla formó espuma en ebullición, y se formó un gel, que difícilmente podía extraerse con la jeringa. Se detectó el 7,4 % de pseudoefedrina HCl en la jeringa. Se liberó el 25,0 % de pseudoefedrina HCl de una cápsula de gel blando rellena de laboratorio que contenía 116,48 mg de pseudoefedrina HCl en 950 mg de relleno después de 2 horas en HCl 0,1 N, el 46,3 % después de 4 horas en un tampón a pH 4,6 y el 85,4 % después de 12 horas en un tampón a pH 6,8. Estos resultados demuestran la idoneidad de la formulación 10 para un perfil de liberación prolongada.

**Ejemplo comparativo 108**

40,2 g de Phosal 50 PG, 4,7 g de polisorbato 80, 2,3 g de agua purificada, 2,3 g de etanol anhidro, 2,7 g de sílice 15 anhidra coloidal, y 7,8 g de pseudoefedrina HCl se mezclaron para obtener un gel de color amarillo que era homogéneo, blando, fluido, vertible y casi transparente.

**Ejemplo comparativo 109**

20 38,9 g de Phosal 50 PG, 4,7 g de polisorbato 80, 2,3 g de agua purificada, 2,3 g de etanol anhidro, 4,0 g de sílice anhidra coloidal, y 7,8 g de pseudoefedrina HCl se mezclaron para obtener un gel de color amarillo que era homogéneo, blando, fluido, vertible y casi transparente.

**Ejemplo comparativo 110**

25 37,6 g de Phosal 50 PG, 12,7 g de glicéridos de caprilcaproil macrogol-8, 2,7 g de agua purificada, 2,7 g de goma xantana, y 7,8 g de pseudoefedrina HCl se mezclaron para obtener un gel de color amarillo que era homogéneo, blando, fluido, vertible y era turbio.

30 **Ejemplo comparativo 111**

37,6 g de Phosal 50 PG, 12,7 g de glicéridos de caprilcaproil macrogol-8, 2,7 g de agua purificada, 2,7 g de goma xantana, y 7,8 g de pseudoefedrina HCl se mezclaron para obtener un gel de color amarillo que era homogéneo, blando, fluido, vertible y era turbio.

35

**Ejemplo comparativo 112**

37,6 g de Phosal 50 PG, 12,7 g de glicéridos de caprilcaproil macrogol-8, 2,7 g de agua purificada, 2,7 g de goma xantana, y 7,8 g de pseudoefedrina HCl se mezclaron para obtener un gel de color amarillo que era homogéneo, 40 blando, fluido, vertible y era turbio.

**Ejemplo comparativo 113**

36,9 g de Phosal 50 PG, 12,7 g de glicéridos de caprilcaproil macrogol-8, 3,3 g de agua purificada, 2,7 g de goma xantana, y 7,8 g de pseudoefedrina HCl se mezclaron para obtener un gel de color amarillo que era homogéneo, 45 blando, fluido, vertible y era turbio.

**Ejemplo comparativo 114**

50 36,4 g de Phosal 50 PG, 12,7 g de glicéridos de caprilcaproil macrogol-8, 3,8 g de agua purificada, 2,7 g de goma xantana, y 7,8 g de pseudoefedrina HCl se mezclaron para obtener un gel de color amarillo que era homogéneo, blando, fluido, vertible y era turbio.

**Ejemplo comparativo 115**

55 36,4 g de Phosal 50 PG, 12,7 g de glicéridos de caprilcaproil macrogol-8, 3,8 g de agua purificada, 2,7 g de goma xantana, y 7,8 g de pseudoefedrina HCl se mezclaron para obtener un gel de color amarillo que era homogéneo, blando, fluido, vertible y era turbio.

**Ejemplo de trabajo ilustrativo 116**

35,8 g de Phosal 50 PG, 12,7 g de glicéridos de caprilcaproil macrogol-8, 4,4 g de agua purificada, 2,7 g de goma xantana, y 7,8 g de pseudoefedrina HCl se mezclaron para obtener un gel de color amarillo que era homogéneo, 5  
blando, fluido, vertible y era turbio. Después del tratamiento con agua caliente, se detectó pseudoefedrina HCl al 3,8 % en la mezcla introducida en una jeringa. Después de un tratamiento de disolución de 12 horas (2 horas en HCl 0,1 N, 2 horas en un tampón a pH 4,6, y 8 horas en un tampón a pH 6,8), se detectaron los siguientes porcentajes de la sustancia activa en el medio de disolución: el 35,1 % en HCl 0,1 N después de 120 min, y el 54,2 % en un 10  
tampón a pH 4,6 después de 4 horas. Se liberó el 95,5 % de la pseudoefedrina HCl después de 12 horas en un tampón a pH 6,8 de 950 mg de relleno.

**Ejemplo de trabajo ilustrativo 117**

35,8 g de Phosal 50 PG, 12,7 g de glicéridos de caprilcaproil macrogol-8, 4,4 g de agua purificada, 2,7 g de goma 15  
xantana, y 7,8 g de pseudoefedrina HCl se mezclaron para obtener un gel de color amarillo que era homogéneo, blando, fluido, vertible y era turbio. Después de un tratamiento con agua caliente, se detectó pseudoefedrina HCl al 4,4 % en la mezcla introducida en una jeringa. El perfil de disolución de la sustancia activa de las cápsulas rellenas de laboratorio se probó durante 12 horas (2 horas en HCl 0,1 N, 2 horas en un tampón a pH 4,6 y 8 horas en un 20  
tampón a pH 6,8). Se liberó el 47,4 % de pseudoefedrina HCl después de 2 horas en HCl 0,1 N de geles blandos rellenos de laboratorio que contenían 116,48 mg de pseudoefedrina HCl en 950 mg de suspensión de relleno. Después de 2 horas más en un tampón a pH 4,6, se detectó el 70,9 % de la sustancia activa. El 95,4 % de oxicodona HCl se calculó que se liberaba después de 12 horas en un tampón a pH 6,8. Estos datos demuestran la idoneidad de las formulaciones de los Ejemplos ilustrativos 116 y 117 para obtener un perfil de liberación prolongada de 12 horas.

25

**Ejemplos 118 a 126: Formulaciones de Macrogol/Labrasol Pseudoefedrina**

Basándose en la formulación A de goma xantana de liberación inmediata, el nivel de dosificación de la goma xantana se aumentó a 20 mg (2,1 %) en la composición del Ejemplo 123, y 40 mg (7 %) en la composición del 30  
Ejemplo 126.

Además, se analizaron dos formulaciones (Ejemplos N.º 118 y 119) con 85,00 mg (9,4 %) de goma xantana sin glicerol y agua en el relleno para determinar la jeringabilidad y la disolución en HCl 0,1 N durante 120 y 300 minutos. Los perfiles de disolución durante 120 min en HCl 0,1 N o 300 min en HCl 0,1 N, tampón de pH 4,6 y 6,8 muestran 35  
que, al aumentar la concentración de goma xantana o sílice anhídrica coloidal, no se extendió el perfil de liberación. El perfil de jeringabilidad parecía ser compatible (hasta el 12,1 %).

**Ejemplo de trabajo 118**

40 54,4 g de macrogol 600, 8,8 g de glicéridos de caprilcaproil macrogol-8, 2,4 g de glicerol anhidro, 0,6 g de agua purificada, 2,5 g de sílice anhídrica coloidal, 0,3 g de goma xantana, y 5,8 g de pseudoefedrina HCl se mezclaron para obtener una suspensión de color blanquecino que era vertible, fluida, salpicaba al hervir, con poca espuma, y se formó un gel. Difícilmente podía extraerse con la jeringa. Se detectó el 15,2 % de pseudoefedrina HCl. Se liberó el 100 % de pseudoefedrina HCl en 30 minutos en HCl 0,1 N de cápsulas que contenían 116,48 mg de pseudoefedrina 45  
HCl en 940 mg de suspensión de relleno.

**Ejemplo de trabajo 119**

34,1 g de macrogol 400, 11,3 g de glicéridos de caprilcaproil macrogol-8, 5,7 g de goma xantana, 1,1 g de sílice 50  
anhídrica coloidal, y 7,8 g de pseudoefedrina HCl se mezclaron para obtener una suspensión de color blanquecino que era vertible, fina, sedimentó, que salpicaba al hervir, que formaba poca espuma, pero se formó un gel fuerte. Este gel no se pudo extraer en una jeringa; no se detectó pseudoefedrina HCl en la jeringa después de hervir 940 mg en suspensión con 5 ml de agua. Se liberó el 71,2 % de pseudoefedrina HCl en 30 minutos en HCl 0,1 N de cápsulas rellenas de laboratorio que contenían 116,48 mg pseudoefedrina HCl en 940 mg de suspensión de relleno.

55

**Ejemplo de trabajo 120**

34,1 g de macrogol 400, 11,3 g de hidroxistearato de macrogolglicerol 40, 5,7 g de goma xantana, 1,1 g de sílice anhídrica coloidal, y 7,8 g de pseudoefedrina HCl se mezclaron para obtener una suspensión de color blanquecino

que era vertible, fluida, que salpicaba en ebullición, que formaba poca espuma, pero se formó un gel. Difícilmente podía extraerse con la jeringa; se detectó el 0,7 % de pseudoefedrina HCl en la jeringa después de la ebullición de 940 mg de suspensión con 5 ml de agua. Se liberó el 84,9 % de pseudoefedrina HCl en 30 minutos en HCl 0,1 N de cápsulas rellenas de laboratorio que contenían 116,48 mg pseudoefedrina HCl en 900 mg de suspensión de relleno.

5

#### **Ejemplo de trabajo 121**

54,5 g de macrogol 600, 8,8 g de glicéridos de caprilcaproil macrogol-8, 2,4 g de glicerol anhidro, 0,6 g de agua purificada, 2,5 g de sílice anhidra coloidal, 0,2 g de goma xantana, 5,8 g de pseudoefedrina HCl se mezclaron para obtener una suspensión de color blanquecino que era vertible, fina, sedimentada, que salpicaba en ebullición, que formaba poca espuma, pero se formó un gel. No podía extraerse con la jeringa.

10

#### **Ejemplo de trabajo 122**

15 54,6 g de macrogol 600, 8,8 g de glicéridos de caprilcaproil macrogol-8, 2,4 g de glicerol anhidro, 0,6 g de agua purificada, 2,5 g de sílice anhidra coloidal, 0,2 g de goma xantana, 5,8 g de pseudoefedrina HCl se mezclaron para obtener una suspensión de color blanquecino que era vertible, fluida, que salpicaba en ebullición, que formaba poca espuma, pero se formó un gel. No podía extraerse con la jeringa.

#### **Ejemplo de trabajo 123**

20 52,9 g de macrogol 600, 8,8 g de glicéridos de caprilcaproil macrogol-8, 2,4 g de glicerol anhidro, 0,6 g de agua purificada, 2,5 g de sílice anhidra coloidal, 1,0 g de goma xantana, 5,8 g de pseudoefedrina HCl se mezclaron para obtener una suspensión de color blanquecino que era vertible, fluida, salpicaba en ebullición, que formaba poca espuma, pero se formó un gel. Difícilmente podía extraerse con la jeringa.

25

#### **Ejemplo de trabajo 124**

30 51,4 g de macrogol 600, 8,3 g de glicéridos de caprilcaproil macrogol-8, 2,4 g de glicerol anhidro, 0,6 g de agua purificada, 4,5 g de sílice anhidra coloidal, 0,3 g de goma xantana, 5,8 g de pseudoefedrina HCl se mezclaron para obtener una suspensión de color blanquecino que era vertible, fluida, salpicaba en ebullición, que formaba poca espuma, pero se formó un gel. Difícilmente podía extraerse con la jeringa.

#### **Ejemplo comparativo 125**

35

27,1 g de macrogol 600, 27,0 g de Kollisolv P 124 (Lutrol F44), 8,8 g de glicéridos de caprilcaproil macrogol-8, 2,4 g de glicerol anhidro, 0,6 g de agua purificada, 2,5 g de sílice anhidra coloidal, 4,0 g de goma xantana, 5,8 g de pseudoefedrina HCl se mezclaron para obtener una suspensión de color blanquecino que era vertible y fluida.

#### **Ejemplo de trabajo 126**

79,8 g de macrogol 600, 25,5 g de glicéridos de caprilcaproil macrogol-8, y 7,8 g de glicerol anhidro, 10,8 g de agua purificada, 8,3 g de sílice anhidra coloidal, 6,7 g de goma xantana (Xanthural 180), 19,4 g de pseudoefedrina HCl se mezclaron para obtener una suspensión de color blanquecino que era vertible, fluida, y presenta sedimentación. Se detectó el 2,1 % de pseudoefedrina HCl en la jeringa después de la ebullición de 950 mg de la suspensión con 5 ml de agua. Se liberó el 81,2 % de pseudoefedrina HCl en 30 minutos en HCl 0,1 N de cápsulas rellenas de laboratorio que contenían 116,48 mg pseudoefedrina HCl en 950 mg de suspensión de relleno.

45

#### **Ejemplos 127 -135 Formulaciones hidrófilas de pseudoefedrina adicionales**

50

#### **Ejemplo de trabajo 127**

45,9 g de macrogol 600, 8,0 g de glicéridos de caprilcaproil macrogol-8, 2,4 g de glicerol anhidro, 0,6 g de agua purificada, 3,3 g de sílice anhidra coloidal, 4,0 g de Amberlite IRP64, 5,8 g de pseudoefedrina HCl se mezclaron para obtener una suspensión de color blanquecino que era vertible y fluida. Se detectó el 8,0 % de pseudoefedrina HCl en la jeringa después de la ebullición con 5 ml de agua. Se liberó el 97 % de pseudoefedrina HCl en 30 minutos en HCl 0,1 N de cápsulas rellenas de laboratorio que contenían 116,48 mg pseudoefedrina HCl en 940 mg de suspensión de relleno.

55

**Ejemplo de trabajo 128**

30,6 g de macrogol 600, 10,7 g de glicéridos de caprilcaproil macrogol-8, 3,1 g de glicerol anhidro, 0,8 g de agua purificada, 4,3 g de sílice anhidra coloidal, 5,3 g de Amberlite IRP69, y 7,8 g de pseudoefedrina HCl se mezclaron para obtener una suspensión de color parduzco que era vertible, fluida, y presentaba sedimentación. Se detectó el 5,5 % de pseudoefedrina HCl en la jeringa después de la ebullición con 5 ml de agua. Se liberó el 91,5 % de pseudoefedrina HCl en 30 minutos en HCl 0,1 N de cápsulas rellenas de laboratorio que contenían 116,48 mg pseudoefedrina HCl en 940 mg de suspensión de relleno.

**10 Ejemplo de trabajo 129**

30,6 g de macrogol 600, 10,7 g de glicéridos de caprilcaproil macrogol-8, 3,1 g de glicerol anhidro, 0,8 g de agua purificada, 4,3 g de sílice anhidra coloidal, 5,3 g de Duolite AP143/1093, y 7,8 g de pseudoefedrina HCl se mezclaron para obtener una suspensión de color blanquecino que era vertible y fluida. Se detectó el 11,0 % de pseudoefedrina HCl en la jeringa después de la ebullición con 5 ml de agua. Se liberó el 95,6 % de pseudoefedrina HCl en 30 minutos en HCl 0,1 N de cápsulas rellenas de laboratorio que contenían 116,48 mg pseudoefedrina HCl en 940 mg de suspensión de relleno.

**Ejemplo comparativo 130**

30,6 g de macrogol 600, 10,7 g de glicéridos de caprilcaproil macrogol-8, 3,1 g de glicerol anhidro, 0,8 g de agua purificada, 4,3 g de sílice anhidra coloidal, 5,3 g de Amberlite IRP69, y 7,8 g de pseudoefedrina HCl se mezclaron para obtener una suspensión de color parduzco que era vertible, fluida, y presentaba sedimentación.

**25 Ejemplo comparativo 131**

30,6 g de macrogol 600, 10,7 g de glicéridos de caprilcaproil macrogol-8, 3,1 g de glicerol anhidro, 0,8 g de agua purificada, 4,3 g de sílice anhidra coloidal, 5,3 g de Duolite AP143/1093, y 7,8 g de pseudoefedrina HCl se mezclaron para obtener una suspensión de color blanquecino que era viscosa, vertible y fluida.

**30 Ejemplo comparativo 132**

77,8 g de macrogol 600, 28,0 g de glicéridos de caprilcaproil macrogol-8, 9,4 g de glicerol anhidro, 2,5 g de agua purificada, 9,0 g de sílice anhidra coloidal, 38,0 g de Amberlite IRP69, y 23,3 g de pseudoefedrina HCl se mezclaron para obtener una suspensión de color parduzco que era viscosa, vertible y fluida.

**Ejemplo comparativo 133**

77,8 g de macrogol 600, 28,0 g de glicéridos de caprilcaproil macrogol-8, 9,4 g de glicerol anhidro, 2,5 g de agua purificada, 9,0 g de sílice anhidra coloidal, 38,0 g de Duolite AP143/1093, y 23,3 g de pseudoefedrina HCl se mezclaron para obtener una suspensión de color blanquecino que era viscosa, vertible y fluida.

**Ejemplo de trabajo 134**

79,8 g de macrogol 600, 26,7 g de glicéridos de caprilcaproil macrogol-8, 7,8 g de glicerol anhidro, 2,1 g de agua purificada, 14,2 g de sílice anhidra coloidal, 6,7 g de Amberlite IRP69, y 19,4 g de pseudoefedrina HCl se mezclaron para obtener una suspensión de color parduzco que era viscosa, vertible y fluida. Se detectó el 10,2 % de pseudoefedrina HCl en la jeringa. Se liberó el 93,4 % de pseudoefedrina HCl en 30 minutos en HCl 0,1 N de cápsulas rellenas de laboratorio que contenían 116,48 mg pseudoefedrina HCl en 940 mg de suspensión de relleno.

**Ejemplo de trabajo 135**

76,5 g de macrogol 600, 26,7 g de glicéridos de caprilcaproil macrogol-8, 7,8 g de glicerol anhidro, 2,1 g de agua purificada, 10,8 g de sílice anhidra coloidal, 13,3 g de Duolite AP143/1093, y 19,4 g de pseudoefedrina HCl se mezclaron para obtener una suspensión de color parduzco que era viscosa, vertible y fluida. El líquido burbujeaba bajo intenso aumento de viscosidad al hervir con agua. Se produjo una espuma espesa y estable, que difícilmente se podía extraer con una jeringa. Se detectó el 12,1 % de pseudoefedrina HCl en la jeringa. Se liberó el 96,9 % de pseudoefedrina HCl en 30 minutos en HCl 0,1 N de cápsulas rellenas de laboratorio que contenían 116,48 mg pseudoefedrina HCl en 940 mg de suspensión de relleno.

**Ejemplo de trabajo 136**

76,5 g de macrogol 600, 26,7 g de glicéridos de caprilcaproil macrogol-8, 7,8 g de glicerol anhidro, 2,1 g de agua purificada, 10,8 g de sílice anhidra coloidal, 13,3 g de Amberlite IRP88, y 19,4 g de pseudoefedrina HCl se mezclaron para obtener una suspensión de color blanquecino que era viscosa, vertible y fluida. Tras la ebullición con agua, se mostró un aumento de la viscosidad y la espumación. Se detectó el 3,4 % de pseudoefedrina HCl en la jeringa. Se liberó el 95,2 % de pseudoefedrina HCl en 30 minutos en HCl 0,1 N de cápsulas rellenas de laboratorio que contenían 116,48 mg pseudoefedrina HCl en 940 mg de suspensión de relleno.

10

**Ejemplos 137 a 141: Formulaciones de oxicodona HCl de liberación inmediata y prolongada**

Las composiciones de los Ejemplos N.º 137 (que comprende goma xantana) y 139 (que comprende Amberlite IRP64) cumplen las especificaciones para un perfil de liberación inmediata. (> 80 % en 30 minutos). El uso de Amberlite IRP69 y Duolite AP 143 en combinación con la concentración aumentada del 8,5 % de sílice anhidra coloidal conduce a un retraso del perfil de disolución. En 30 minutos solamente se liberó el 52,3 % (Amberlite IRP69) o el 56,5 % (Duolite AP143/1093). Después de 60 minutos, se ha liberado el 91,4 % (Amberlite IRP69) o el 99,7 % (Duolite AP143/1093) de oxicodona HCl.

20 Las composiciones seleccionadas de los siguientes ejemplos se probaron para determinar la jeringabilidad y la resistencia al abuso. Se detectó un máximo del 17,6 % del API en la jeringa después de la ebullición del relleno de la cápsula con 5 ml de agua y la filtración a través de un filtro de cigarrillo. Las composiciones de los Ejemplos N.º 140, 139, 137, y 138 mostraron niveles residuales del 12,4, 17,6, 2,6 y el 4,0 %, respectivamente, del principio farmacéutico activo oxicodona en el residuo después de la ebullición y la filtración de la mezcla.

25

La inyectabilidad de oxicodona HCl de los cuatro tipos de formulaciones disuasorias de abuso se redujo significativamente, especialmente para las formulaciones Amberlite IRP69 y Duolite cuando se usó en combinación con mayores cantidades de sílice coloidal anhidra, que mostraron una liberación retardada de oxicodona después de 60 minutos. Reduciendo la concentración de sílice anhidra coloidal al 6,9 %, se observó un perfil de disolución de liberación inmediata con más del 93 % de oxicodona HCl liberada en 30 minutos en HCl 0,1 N. Al menos una de las siguientes formulaciones parece cumplir los requisitos del perfil de liberación prolongada.

30

**Ejemplo de trabajo 137**

35 27,3 g de macrogol 600, 18,1 g de glicéridos de caprilcaproil macrogol-8, 2,5 g de glicerol anhidro, 0,7 g de agua purificada, 4,0 g de sílice anhidra coloidal, 2,0 g de Amberlite IRP69, y 2,0 g de oxicodona HCl se mezclaron para obtener una suspensión de color parduzco. Después de la ebullición de 470 mg de relleno con 5 ml de agua, se observó una ligera espumación con un aumento de viscosidad. Se detectó el 8,6 % de oxicodona HCl en la jeringa. Se liberó el 93 % de oxicodona HCl en 30 minutos en HCl 0,1 N de cápsulas rellenas de laboratorio que contenían 20,00 mg oxicodona HCl en 470 mg de suspensión de relleno.

40

**Ejemplo de trabajo 138**

25,3 g de macrogol 600, 8,5 g de glicéridos de caprilcaproil macrogol-8, 2,5 g de glicerol anhidro, 0,7 g de agua purificada, 4,0 g de sílice anhidra coloidal, 4,0 g de Duolite AP143/1093, y 2,0 g de oxicodona HCl se mezclaron para obtener una suspensión de color blanquecino. El líquido burbujeó con un aumento intenso de la viscosidad tras la ebullición con agua. Durante la ebullición del líquido con 5 ml de agua, se produjo una espuma espesa estable que difícilmente podía extraerse con una jeringa. Se detectó el 14,1 % de oxicodona HCl en la jeringa. Se liberó el 95,6 % de la oxicodona HCl en 30 minutos en HCl 0,1 N de cápsulas rellenas de laboratorio que contenían 20,00 mg oxicodona HCl en 470 mg de suspensión de relleno.

50

**Ejemplo de trabajo 139**

25,3 g de macrogol 600, 8,5 g de glicéridos de caprilcaproil macrogol-8, 2,5 g de glicerol anhidro, 0,7 g de agua purificada, 4,0 g de sílice anhidra coloidal, 4,0 g de Amberlite IRP64, y 2,0 g de oxicodona HCl se mezclaron para obtener una suspensión de color blanquecino. Tras el calentamiento de 470 mg de una suspensión con 5 ml de agua, se observó un ligero aumento de la viscosidad y formación de espuma. Se ha detectado el 18,9 % oxicodona HCl en la jeringa. Se liberó el 91,1 % de oxicodona HCl en 30 minutos en HCl 0,1 N de cápsulas rellenas de laboratorio que contenían 20,00 mg oxicodona HCl en 470 mg de suspensión de relleno.

55

**Ejemplo de trabajo 140**

29,5 g de macrogol 600, 9,0 g de glicéridos de caprilcaproil macrogol-8, 2,5 g de glicerol anhidro, 0,7 g de agua purificada, 4,0 g de sílice anhídrica coloidal, 0,3 g de goma xantana, y 2,0 g de oxicodona HCl se mezclaron para obtener una suspensión de color blanquecino. Tras el calentamiento de 480 mg de la suspensión con 5 ml de agua, se observó un aumento intenso de la viscosidad con una ligera espumación. Se detectó el 12,5 % de oxicodona HCl en la jeringa. Se liberó el 98,8 % de oxicodona HCl en 30 minutos en HCl 0,1 N de cápsulas rellenas de laboratorio que contenían 20,00 mg oxicodona HCl en 470 mg de suspensión de relleno.

10

**Ejemplo de trabajo 141**

38,2 g de Phosal 50 PG, 12,7 g de glicéridos de caprilcaproil macrogol-8, 4,4 g de agua purificada, 2,7 g de goma xantana, y 5,3 g de oxicodona HCl se mezclaron para obtener un gel de color amarillo. Se observó un intenso aumento de la viscosidad y formación de espuma estable tras el calentamiento de 950 mg del gel con agua. Se detectó el 7,5 % de oxicodona HCl en la jeringa. El perfil de disolución de la sustancia activa de las cápsulas rellenas de laboratorio se probó durante 12 horas (2 horas en HCl 0,1 N, 2 horas en un tampón a pH 4,6 y 8 horas en un tampón a pH 6,8). Se liberó el 33,6 % de oxicodona HCl después de 2 horas en HCl 0,1 N de geles blandos rellenos de laboratorio que contenían 80 mg de oxicodona HCl en 950 mg de suspensión de relleno. Después de 2 horas más en un tampón a pH 4,6, se detectó el 45,2 % de la sustancia activa. Se calculó el 88,4 % de oxicodona HCl que se ha liberado después de 12 horas en un tampón a pH 6,8. Estos datos muestran la idoneidad de la formulación para proporcionar un perfil de liberación prolongada durante 12 horas.

15

20

**EJEMPLOS 142 a 146: Formulaciones de fosfato de codeína**

25

Los Ejemplos N.º 142 a 146 se refieren a formulaciones de fosfato de codeína de liberación inmediata y liberación prolongada. Una de las formulaciones a continuación parece cumplir los requisitos del perfil de liberación prolongada.

**30 Ejemplo de trabajo 142**

26,3 g de macrogol 600, 8,5 g de glicéridos de caprilcaproil macrogol-8, 2,5 g de glicerol anhidro, 0,7 g de agua purificada, 4,0 g de sílice anhídrica coloidal, 2,0 g de Amberlite IRP69, y 3,0 g de fosfato de codeína, hemihidrato se mezclaron para obtener una suspensión de color blanquecino. Se detectó el 9,5 % de fosfato de codeína en la jeringa después de la ebullición de 470 mg de suspensión con 5 ml de agua. Se liberó el 95,9 % de fosfato de codeína en 30 minutos en HCl 0,1 N de cápsulas rellenas de laboratorio que contenían 30,00 mg de fosfato de codeína, hemihidrato en 470 mg de suspensión de relleno.

35

**Ejemplo de trabajo 143**

40

24,3 g de macrogol 600, 8,5 g de glicéridos de caprilcaproil macrogol-8, 2,5 g de glicerol anhidro, 0,7 g de agua purificada, 4,0 g de sílice anhídrica coloidal, 4,0 g de Duolite AP143/1093, y 3,0 g de fosfato de codeína hemihidrato se mezclaron para obtener una suspensión de color blanquecino. Se liberó el 97,3 % de fosfato de codeína en 30 minutos en HCl 0,1 N de cápsulas rellenas de laboratorio que contenían 30,00 mg de fosfato de codeína, hemihidrato en 470 mg de suspensión de relleno.

45

**Ejemplo de trabajo 144**

24,3 g de macrogol 600, 8,5 g de glicéridos de caprilcaproil macrogol-8, 2,5 g de glicerol anhidro, 0,7 g de agua purificada, 4,0 g de sílice anhídrica coloidal, 4,0 g de Amberlite IRP64, y 3,0 g de fosfato de codeína hemihidrato se mezclaron para obtener una suspensión de color blanquecino. Se detectó el 11,9 % de fosfato de codeína en una jeringa después de la ebullición de 470 mg de suspensión con 5 ml de agua. Se liberó el 99,0 % de fosfato de codeína en 30 minutos en HCl 0,1 N de cápsulas rellenas de laboratorio que contenían 30,00 mg de fosfato de codeína, hemihidrato en 470 mg de suspensión de relleno.

55

**Ejemplo de trabajo 145**

28,5 g de macrogol 600, 9,0 g de glicéridos de caprilcaproil macrogol-8, 2,5 g de glicerol anhidro, 0,7 g de agua purificada, 3,0 g de sílice anhídrica coloidal, 0,3 g de goma xantana, 3,0 g de fosfato de codeína hemihidrato se

mezclaron para obtener una suspensión de color blanquecino. Se detectó el 9,0 % de fosfato de codeína en una jeringa después de la ebullición de 480 mg de suspensión con 5 ml de agua. Se liberó el 98,8 % de fosfato de codeína en 30 minutos en HCl 0,1 N de cápsulas rellenas de laboratorio que contenían 30,00 mg de fosfato de codeína, hemihidrato en 480 mg de suspensión de relleno.

5

#### **Ejemplo de trabajo 146**

39,6 g de Phosal 50 PG, 12,7 g de glicéridos de caprilcaproil macrogol-8, 4,4 g de agua purificada, 2,7 g de goma xantana, 3,3 g de fosfato de codeína, hemihidrato se mezclaron para obtener un gel de color amarillo. Se detectó el 3,8 % de fosfato de codeína en una jeringa después de la ebullición con 5 ml de agua. El perfil de disolución de la sustancia activa de las cápsulas rellenas de laboratorio se probó durante 12 horas (2 horas en HCl 0,1 N, 2 horas en un tampón a pH 4,6 y 8 horas en un tampón a pH 6,8). Se liberó el 25,1 % de fosfato de codeína, hemihidrato después de 2 horas en HCl 0,1 N de geles blandos rellenos de laboratorio que contenían 50 mg de fosfato de codeína hemihidrato en 950 mg de suspensión de relleno. Después de 2 horas más en un tampón a pH 4,6, se detectó el 44,7 % de la sustancia activa. Se calculó que se liberaba el 86,5 % de fosfato de codeína hemihidrato en 12 horas en un tampón a pH 6,8. Este ejemplo demuestra la idoneidad de la formulación para proporcionar un perfil de liberación prolongada durante 12 horas.

#### **Ejemplos 147 a 157: Formulaciones de tilidina HCl de liberación inmediata y prolongada**

20

Los Ejemplos N.º 147 a 157 se refieren a formulaciones de tilidina HCl de liberación inmediata y de liberación prolongada. Una de las formulaciones a continuación parece cumplir los requisitos del perfil de liberación prolongada.

#### **25 Ejemplo de trabajo 147**

32,8 g de macrogol 600, 11,3 g de glicéridos de caprilcaproil macrogol-8, 3,1 g de glicerol anhidro, 0,8 g de agua purificada, 5,0 g de sílice anhidra coloidal, 2,7 g de Amberlite IRP69, y 6,9 g de clorhidrato de tilidina hemihidrato se mezclaron para obtener una suspensión de color parduzco que era viscosa, vertible y fluida. La ebullición de 940 mg de esta suspensión con 5 ml de agua produjo una mezcla que burbujeó ligeramente, y presentaba un aumento de la viscosidad. Se detectó el 8,9 % de tilidina HCl en la jeringa. Se liberó el 96,9 % de tilidina HCl de geles blandos rellenos de laboratorio que contenían 100 mg de tilidina HCl en 940 mg de suspensión de relleno en 30 minutos en HCl 0,1 N.

#### **35 Ejemplo de trabajo 148**

31,5 g de macrogol 600, 10,7 g de glicéridos de caprilcaproil macrogol-8, 3,1 g de glicerol anhidro, 0,8 g de agua purificada, 4,3 g de sílice anhidra coloidal, 5,3 g de Duolite AP143/1093, 6,9 g de clorhidrato de tilidina hemihidrato se mezclaron para obtener una suspensión de color parduzco que era viscosa, vertible y fluida. La ebullición de 940 mg de esta suspensión con 5 ml de agua produjo una mezcla que burbujeó y presentó un alto aumento de la viscosidad. Se produjo una espuma espesa y estable, que difícilmente se podía extraer con una jeringa. Se detectó el 6,5 % de tilidina HCl en la jeringa. Se detectó el 100,3 % como liberado de geles blandos rellenos de laboratorio que contenían 100 mg de clorhidrato de tilidina hemihidrato en 940 mg de suspensión de relleno en 30 minutos en HCl 0,1 N.

45

#### **Ejemplo de trabajo 149**

15,8 g de macrogol 600, 5,3 g de glicéridos de caprilcaproil macrogol-8, 1,6 g de glicerol anhidro, 0,4 g de agua purificada, 2,2 g de sílice anhidra coloidal, 2,7 g de Amberlite IRP64, 3,4 g de clorhidrato de tilidina hemihidrato se mezclaron para obtener una suspensión de color blanquecino. La ebullición de 470 mg de esta suspensión con 5 ml de agua produjo una mezcla que burbujeó ligeramente, y presentaba un aumento de la viscosidad. Se detectó el 2,5 % de tilidina HCl en una jeringa después de la ebullición con una cantidad reducida de 2,5 ml de agua. Se detectó el 15,2 % de tilidina HCl en una jeringa después de la ebullición con 5 ml de agua. Se liberó el 97,0 % de tilidina HCl de geles blandos rellenos de laboratorio que contenían 50 mg de tilidina HCl en 470 mg de suspensión de relleno en 30 minutos en HCl 0,1 N.

55

#### **Ejemplo de trabajo 150**

31,5 g de macrogol 600, 10,7 g de glicéridos de caprilcaproil macrogol-8, 3,1 g de glicerol anhidro, 0,8 g de agua

purificada, 4,3 g de sílice anhidra coloidal, 5,3 g de Amberlite IRP64, 6,9 g de clorhidrato de tilidina hemihidrato se mezclaron para obtener una suspensión de color blanquecino. La ebullición de esta suspensión con 5 ml de agua produjo una mezcla que burbujeó ligeramente, y presentaba un aumento de la viscosidad. Se detectó el 6,6 % de tilidina HCl en una jeringa después de la ebullición con 5 ml de agua. Se liberó el 99,9 % de tilidina HCl de geles blandos rellenos de laboratorio que contenían 100 mg de tilidina HCl en 940 mg de suspensión de relleno en 30 minutos en HCl 0,1 N.

#### Ejemplo de trabajo 151

10 7,9 g de macrogol 600, 2,7 g de glicéridos de caprilcaproil macrogol-8, 0,8 g de glicerol anhidro, 0,8 g de agua purificada, 1,1 g de sílice anhidra coloidal, 1,3 g de Amberlite IRP64, 1,7 g de clorhidrato de tilidina hemihidrato se mezclaron para obtener una suspensión de color blanquecino. La ebullición de 180 mg de esta suspensión (que correspondían a 20 mg de tilidina HCl) con agua produjo una mezcla que burbujeó ligeramente, y presentaba un aumento de la viscosidad. Se detectó el 13,0 % de tilidina HCl en una jeringa después de la ebullición con una  
15 cantidad reducida de 2,5 ml de agua. Se detectó el 41,4 % de tilidina HCl en una jeringa después de la ebullición con 5 ml de agua. Este comportamiento muestra que se pueden usar cantidades superiores a una concentración total mínima de la resina de intercambio iónico para lograr propiedades resistentes al abuso del relleno.

#### Ejemplo de trabajo 152

20 16,9 g de macrogol 600, 5,7 g de glicéridos de caprilcaproil macrogol-8, 1,7 g de glicerol anhidro, 0,4 g de agua purificada, 2,7 g de sílice anhidra coloidal, 2,7 g de Amberlite IRP64, 1,4 g de clorhidrato de tilidina hemihidrato se mezclaron para obtener una suspensión de color blanquecino. La ebullición de 470 mg de esta suspensión con 5 ml de agua produjo una mezcla que burbujeó ligeramente, y presentaba un aumento de la viscosidad. Se detectó el  
25 8,9 % de tilidina HCl en una jeringa. Se liberó el 99,3 % de tilidina HCl de geles blandos rellenos de laboratorio que contenían 50 mg de tilidina HCl en 470 mg de suspensión de relleno en 30 minutos en HCl 0,1 N.

#### Ejemplo de trabajo 153

30 37,2 g de macrogol 600, 11,7 g de glicéridos de caprilcaproil macrogol-8, 3,1 g de glicerol anhidro, 0,8 g de agua purificada, 3,3 g de sílice anhidra coloidal, 0,3 g de goma xantana, 6,9 g de clorhidrato de tilidina hemihidrato se mezclaron para obtener una suspensión de color blanquecino. El calentamiento de 940 mg de la suspensión de relleno con 5 ml de agua mostró un aumento intenso de la viscosidad con una ligera espumación. Se detectó el 3,9 % de tilidina HCl en una jeringa. Se liberó el 96,9 % del clorhidrato de tilidina hemihidrato de geles blandos  
35 rellenos de laboratorio que contenían 100 mg de clorhidrato de tilidina hemihidrato en 950 mg de suspensión de relleno en 30 minutos en HCl 0,1 N.

#### Ejemplo de trabajo 154

40 18,6 g de macrogol 600, 5,8 g de glicéridos de caprilcaproil macrogol-8, 2,4 g de glicerol anhidro, 0,4 g de agua purificada, 1,6 g de sílice anhidra coloidal, 0,2 g de goma xantana, 3,4 g de clorhidrato de tilidina hemihidrato se mezclaron para obtener una suspensión de color blanquecino. El calentamiento con agua da como resultado un aumento intenso de la viscosidad con una ligera espumación. Se detectó el 0,4 % de clorhidrato de tilidina hemihidrato en una jeringa después de la ebullición de 470 mg de suspensión de relleno (correspondiente a 50 mg  
45 de tilidina HCl) con una cantidad reducida de 2,5 ml de agua. Se detectó el 11,0 % de clorhidrato de tilidina hemihidrato en la jeringa después de la ebullición de 470 mg de suspensión de relleno (correspondiente a 50 mg de tilidina HCl) con 5 ml de agua. Se liberó el 96,2 % de clorhidrato de tilidina hemihidrato de geles blandos rellenos de laboratorio que contenían 50 mg de clorhidrato de tilidina hemihidrato en 470 mg de suspensión de relleno en 30 minutos en HCl 0,1 N.

50

#### Ejemplo de trabajo 155

7,4 g de macrogol 600, 2,3 g de glicéridos de caprilcaproil macrogol-8, 0,6 g de glicerol anhidro, 0,2 g de agua purificada, 0,7 g de sílice anhidra coloidal, 0,1 g de goma xantana, 1,4 g de clorhidrato de tilidina hemihidrato se  
55 mezclaron para obtener una suspensión de color blanquecino. Tras el calentamiento con agua, se observó un aumento intenso de la viscosidad con una ligera espumación. Se detectó el 5,8 % de tilidina HCl en una jeringa después de la ebullición de 190 mg de suspensión de relleno (correspondiente a 20 mg de tilidina HCl) con una cantidad reducida de 2,5 ml de agua. Se detectó el 38,2 % de tilidina HCl en la jeringa después de la ebullición de 190 mg de suspensión de relleno (correspondiente a 20 mg de tilidina HCl) con 5 ml de agua. Estos resultados

demuestran que el uso de una cantidad de goma xantana por encima de una concentración total mínima de goma xantana proporcionó propiedades resistentes al abuso al relleno de la cápsula.

**Ejemplo de trabajo 156**

- 5 19,7 g de macrogol 600, 6,0 g de glicéridos de caprilcaproil macrogol-8, 1,7 g de glicerol anhidro, 0,4 g de agua purificada, 2,0 g de sílice anhidra coloidal, 0,2 g de goma xantana, 1,4 g de clorhidrato de tilidina hemihidrato se mezclaron para obtener una suspensión de color blanquecino. Tras el calentamiento de 470 mg de suspensión de relleno con 5 ml de agua, se observó un aumento intenso de la viscosidad con una ligera espumación. Se detectó el
- 10 9,6 % de tilidina HCl en una jeringa. Se calculó una liberación del 100,5 % de clorhidrato de tilidina hemihidrato de geles blandos rellenos de laboratorio que contenían 50 mg de clorhidrato de tilidina hemihidrato en 470 mg de suspensión de relleno en 30 minutos en HCl 0,1 N.

**Ejemplo de trabajo 157**

- 15 36,0 g de Phosal 50 PG, 12,7 g de glicéridos de caprilcaproil macrogol-8, 4,4 g de agua purificada, 2,7 g de goma xantana y 6,9 g de clorhidrato de tilidina hemihidrato se mezclaron para obtener un gel de color amarillo. Se observó un aumento intenso de la viscosidad y formación de espuma estable en un calentamiento de 940 mg del gel de color amarillo con agua. Se detectó el 2,9 % de clorhidrato de tilidina hemihidrato en una jeringa. El perfil de disolución de la sustancia activa de las cápsulas rellenas de laboratorio se probó durante 12 horas (2 horas en HCl 0,1 N, 2 horas
- 20 en un tampón a pH 4,6 y 8 horas en un tampón a pH 6,8). Se liberó el 42,7 % de clorhidrato de tilidina hemihidrato después de 2 horas en HCl 0,1 N de geles blandos rellenos de laboratorio que contenían 100 mg de tilidina HCl en 940 mg de suspensión de relleno. Después de 2 horas más en un tampón a pH 4,6, se detectó el 57,1 % de la sustancia activa. Se calculó una liberación del 85,7 % de clorhidrato de tilidina después de 12 horas en un tampón a
- 25 pH 6,8. Estos datos muestran la idoneidad de la formulación para proporcionar un perfil de liberación prolongada durante 12 horas.

**REIVINDICACIONES**

1. Un líquido resistente al abuso parenteral adecuado para la encapsulación en una cápsula, que comprende:
- 5 (a) un principio farmacéutico activo susceptible de abuso seleccionado de opiáceos, opioides, tranquilizantes, estimulantes y narcóticos;
- (b) un vehículo hidrófilo seleccionado de macrogol 400, macrogol 600, macrogol 1500, propilenglicol, glicerol y agua;
- 10 (c) un tensioactivo seleccionado de ricinoleato de macrogolglicerol, monolaurato de sorbitol, hidroxiestearato de macrogolglicerol, polisorbatos y glicéridos de caprilcaproilmacrogol-8;
- (d) un estabilizador de sílice anhídrica coloidal; y
- (e) cualquiera de
- (i) un potenciador de la viscosidad; o
- 15 (ii) una resina de intercambio iónico;
- de manera que una mezcla de 250 a 1000 miligramos del líquido resistente al abuso con 5 mililitros de agua en el punto de ebullición de la mezcla forme una fase viscosa, en la que el 33 % o menos del principio farmacéuticamente activo se puede recuperar de la fase viscosa extraído con una aguja de 25 milímetros que tiene un diámetro interno de 0,60 milímetros.
- 20
2. El líquido resistente al abuso parenteral de la reivindicación 1, en el que la fase viscosa no puede pasar a través de una aguja de 25 milímetros que tiene un diámetro interno de 0,60 milímetros.
- 25
3. El líquido resistente al abuso parenteral de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que un tensioactivo adicional es un concentrado de fosfatidilcolina.
4. El líquido resistente al abuso parenteral de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que comprende el potenciador de la viscosidad, en el que el potenciador de la viscosidad es una goma seleccionada de
- 30 goma arábiga, pectina, agar, tragacanto, goma guar, goma xantana, goma garrofín, goma de tara, goma karaya, goma gellan, goma welan y goma rhamosan.
5. El líquido resistente al abuso parenteral de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende la resina de intercambio iónico seleccionada de resina de polacrilex, poliestireno sulfonato de sodio,
- 35 poliacrilina de potasio y resina de colestiramina.
6. El líquido resistente al abuso parenteral de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el tensioactivo es un tensioactivo de polisorbato seleccionado de polisorbato 80, polisorbato 20, monolaurato de polioxietileno (20) sorbitán, monopalmitato de polioxietileno (20) sorbitán, monoestearato de polioxietileno (20) sorbitán,
- 40 y monooleato de polioxietileno (20) sorbitán.
7. El líquido resistente al abuso parenteral de la reivindicación 1, en el que el vehículo se selecciona de macrogol 400, macrogol 600 y propilenglicol.
- 45
8. El líquido resistente al abuso parenteral de una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 que comprende:
- (i) del 40 al 60 % en peso de macrogol 600;
- (ii) del 15 al 25 % en peso de glicéridos de caprilcaproilmacrogol-8;
- 50 (iii) del 3 al 10 % en peso de sílice coloidal anhídrica;
- (iv) del 3 al 6 % en peso de glicerol;
- (v) del 0,5 al 10 % en peso de agua; y
- (vi) del 2 al 20 % en peso de resina de intercambio iónico o del 0,2 al 0,5 % en peso de goma xantana
- 55 en el que los porcentajes en peso se calculan con respecto al peso del líquido resistente al abuso parenteral.
9. El líquido resistente al abuso parenteral de una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 que comprende

- (i) del 50 al 80 % en peso de concentrado de fosfatidilcolina;
- (ii) del 15 al 25 % en peso de glicéridos de caprilocaprolmacrogol 8;
- (iii) del 5 al 10 % en peso de polisorbato 80;
- (iv) del 0,2 al 5 % en peso de goma xantana;
- 5 (v) del 1 al 10 % en peso de sílice anhidra coloidal; y
- (vi) del 4 al 10 % en peso de agua;

en el que los porcentajes en peso se calculan con respecto al peso del líquido resistente al abuso parenteral.

- 10 10. El líquido resistente al abuso parenteral de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el principio farmacéutico activo se selecciona de
- N-{1-[2-(4-etil-2-tetrazolin-1-il)etil]-4-metoximetil-4-piperidil}propionanilida; alfentanilo; ácido 5,5-dialilbarbitúrico; alobarbital; aliprodina; alfaprodina; 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-benzodiazepina; alprazolam; 2-dietilaminopropiofenona; amfepramona, (±)-ametilfenetilamina; anfetamina; 2-(α-metilfenetilamino)-2-fenilacetónitrilo; anfetaminilo; ácido 5-etil-5-isopentilbarbitúrico; amobarbital; anileridina; apocodeína; ácido 5,5-dietilbarbitúrico; barbital; bencilmorfina; becitrámida; 7-bromo-5-(2-piridil)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona; bromazepam; 2-bromo-4-(2-clorofenil)-9-metil-1-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina; brotizolam, 17-ciclopropilmetil-4,5α-epoxi-7a[(S)-1-hidroxi-1,2,2-trimetil-propil]-6-metoxi-6,14-endo-etanomorfina-3-ol; buprenorfina; ácido 5-butil-5-etilbarbitúrico; butobarbital; butorfanol; carbamato de (7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-2-oxo-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-3-il)dimetilo; camazepam; (1S,2S)-2-amino-1-fenil-1-propanol; catinona; d-norpseudoefedrina; 4-óxido de 7-cloro-N-metil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2-il-amina; clordiazepóxido, 7-cloro-1-metil-5-fenil-1H-1,5-benzodi-azepin-2,4(3H,5H)-diona; clobazam, 5-(2-clorofenil)-7-nitro-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona; clonazepam; clonitaceno; ácido 7-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico; clorazepato; 5-(2-clorofenil)-7-etil-1-metil-1H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2(3H)-ona; clotiazepam; 10-cloro-25 11b-(2-clorofenil)-2,3,7,11b-tetrahidrooxazol-3,2-d][1,4]benzodiazepin-6(5H)-ona; cloxazolam; (-)-metil-[3β-benzoiloxi-2β(1αH,5αH)-tropano carboxilato]; cocaína; (5α,6α)-7,8-didehidro-4,5-epoxi-3-metoxi-17-metilmorfina-6-ol; 4,5α-epoxi-3-metoxi-17-metil-7-morfina-6α-ol; codeína; ácido 5-(1-ciclohexenil)-5-etil barbitúrico; ciclobarbital; ciclorfán; ciprenorfina; 7-cloro-5-(2-clorofenil-1)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona; delorazepam; desomorfina; dextromoramida; (+)-(1-bencil-3-dimetilamino-2-metil-1-fenilpropil)propionato; dextropropoxifeno; dezocina; 30 diampromida; diamorfona; 7-cloro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on; diazepam; 4,5α-epoxi-3-metoxi-17-metil-6α-morfina-ol; dihidrocodeína; 4,5α-epoxi-17-metil-3,6α-morfina-ol; dihidromorfina; dimenoxidol; dimefetamol; dimetiltiambuteno; butirato de dioxafetilo; dipipanona; (6aR,10aR)-6,6,9-trimetil-3-pentil-6a,7,8,10a-tetrahidro-6H-benzo[c]cromen-1-ol; dronabinol; eptazocina; 8-cloro-6-fenil-4H-[1,2,4]-triazolo[4,3-(a)][1,4]benzodiazepina; estazolam; etoheptazina; etilmetiltiambuteno; [7-cloro-5-(2-fluoro-1,4-benzodiazepin-3-carboxilato) de etilo; lofazepato de etilo; 4,5α-epoxi-3-etoxi-17-metil-7-morfina-6α-ol; etilmorfina; etonitaceno; 4,5α-epoxi-7α-(1-hidroxi-1-metilbutil)-6-metoxi-17-metil-6,14-endo-eteno-morfina-3-ol; etorfina; N-etil-3-fenil-8,9,10-trinorbormán-2-ilamina; fencamfamina; 7-[2-(α-metilfenetilamino)etil]-teofilina; fenetilina; 3-(α-metilfenetilamino)propionitrilo; fenproporex; N-(1-fenetil-4-piperidil)propionanilida; fentanilo; 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona; fludiazepam; 5-(2-fluorofenil)-1-metil-7-nitro-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona; 40 flunitrazepam; 7-cloro-1-(2-dietilaminoetil)-5-(2-fluorofenil)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona; flurazepam; 7-cloro-5-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona; halazepam; 10-bromo-11b-(2-fluorofenil)-2,3,7,11b-tetrahidro[1,3]oxazolil[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6(5H)-ona; haloxazolam; heroína; 4,5α-epoxi-3-metoxi-17-metil-6-morfina-ol; hidrocodona; 4,5α-epoxi-3-hidroxi-17-metil-6-morfina-ol; hidromorfona; hidroxipetida; isometadona; hidroximetilmorfina; 11-cloro-8,12b-dihidro-2,8-dimetil-12b-fenil-4H-[1,3]oxazino[3,2d][1,4]benzodiazepin-4,7(6H)-diona; ketazolam; 1-[4-(3-hidroxifenil)-1-metil-4-piperidil]-1-propanona; ketobemidona; acetato de (3S,6S)-6-dimetilamino-4,4-difenilheptan-3-ilo; levacetilmetadol; LAAM; (-)-6-dimetilamino-4,4-difenol-3-heptanona; levometadona; (-)-17-metil-3-morfina-ol; levorfanol; levofenacilmorfano; lofentanilo; 6-(2-clorofenil)-2-(4-metil-1-piperazinilmetileno)-8-nitro-2H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-1(4H)-ona; loprazolam; 7-cloro-5-(2-clorofenil)-3-hidroxi-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona; lorazepam; 7-cloro-5-(2-clorofenil)-3-hidroxi-1-metil-50 1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona; lormetazepam; 5-(4-clorofenil)-2,5-dihidro-3H-imidazo[2,1a]isindol-5-ol; mazindol; 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina; medazepam; N-(3-cloropropil)-α-metilfenetilamina; mefenorex; meperidina; dicarbamato de 2-metil-2-propiltrimetileno; meprobamato; meptazinol; metazocina; metilmorfina; N,α-dimetilfenetilamina; metanfetamina; (±)-6-dimetilamino-4,4-difenol-3-heptanona; metadona; 2-metil-3-α-tolil-4(3H)-quinazolinona; metacualona; [2-fenil-2-(2-piperidil)acetato] de metilo; fenidato de metilo; ácido 5-etil-1-metil-5-fenilbarbitúrico; metilfenobarbital; 3,3-dietil-5-metil-2,4-piperidinadiona; metiprilon; metopon; 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina; midazolam; 2-(benzhidrilsulfonil)acetamida; modafinilo; (5α,6α)-7,8-didehidro-4,5-epoxi-17-metil-7-metilmorfina-3,6-diol; morfina; mirofina; (±)-trans-3-(1,1-dimetilheptil)-7,8,10,10α-tetrahidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-6H-dibenzo-[b,d]piran-9(6aH)ona; nabilona; nalbufeno; nalorfina; narceína; nicomorfina; 1-metil-7-nitro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona; nimetazepam; 7-nitro-5-fenil-1H-1,4-

benzodiazepin-2(3H)-ona; nitrazepam; 7-cloro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(-3H)-ona; nordazepam; norlevorfanol; 6-dimetilamino-4,4-difenil-3-hexanona; normetadona; normorfina; norpipanona; opio; 7-cloro-3-hidroxi-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona; oxazepam; (*cis/trans*)-10-cloro-2,3,7,11b-tetrahidro-2-metil-11b-feniloxazolo[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6-(5H)-ona; oxazolam; 4,5 $\alpha$ -epoxi-14-hidroxi-3-metoxi-17-metil-6-morfinona; oxicodona; 5 oximorfona; papavereto; 2-imino-5-fenil-4-oxazolidinona; pernolina; 1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11-dimetil-3-(3-metil-2-butenil)-2,6-metano-3-benzazocin-8-ol; pentazocina; ácido 5-etil-5-(1-metilbutil)-barbitúrico; pentobarbital; (1-metil-4-fenil-4-piperidinacarboxilato) de etilo; petidina; fenadoxona; fenomorfanol; fenazocina; fenoperidina; piminodina; folcodeína; 3-metil-2-fenilmorfolina; fenmetrazina; ácido 5-etil-5-fenilbarbitúrico; fenobarbital;  $\alpha,\alpha$ -dimetilfenetilamina; fentermina; (*R*)-3-[-1-hidroxi-2-(metilamino)etil]fenol; fenilefrina, 7-cloro-5-fenil-1-(2-propinil)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona; pinazepam;  $\alpha$ -(2-piperidil)benzhdрил alcohol; pipradrol; 1'-(3-ciano-3,3-difenilpropil)[1,4'-bipiperidina]-4'-carboxamida; piritramida; 7-cloro-1-(ciclopropilmetil)-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona; prazepam; profadol; proheptazina; promedol; properidina; propoxifeno; N-(1-metil-2-piperidinoetil)-N-(2-piridil)propionamida; {3-[4-metoxicarbonil-4-(N-fenilpropanamido)piperidino]propanoato} de metilo; (*S,S*)-2-metilamino-1-fenilpropan-1-ol; pseudoefedrina, remifentanilo; ácido 5-sec-butil-5-etilbarbitúrico; secbutabarbital; ácido 5-alil-5-(1-metilbutil)-barbitúrico; secobarbital; N-{4-metoximetil-1-[2-(2-tienil)etil]-4-piperidil}propionanilida; sufentanilo; 7-cloro-2-hidroximetil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona; temazepam; 7-cloro-5-(1-ciclohexenil)-1-metil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona; tetrazepam; (2-dimetilamino-1-fenil-3-ciclohexeno-1-carboxilato) de etilo; *cis/trans*-tilidina; tramadol; 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina; triazolam; ácido 5-(1-metilbutil)-5-vinilbarbitúrico; vinilbital; (1*R*\*,2*R*\*)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol; (1*R*,2*R*,4*S*)-2-(dimetilamino)metil-4-(*p*-fluorobenciloxi)-1-(*m*-metoxifenil)ciclohexanol; un profármaco de los mismos; una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; un aducto de los mismos; y un solvato de los mismos.

11. Una cápsula resistente al abuso parenteral que comprende el líquido resistente al abuso parenteral de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y que comprende además una cubierta.