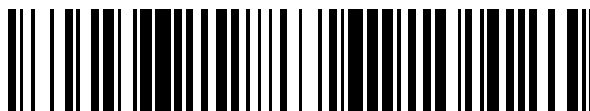


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 703 688**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.09.2012 E 16167881 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.11.2018 EP 3078370**

54 Título: **Formulaciones de liberación inmediata resistentes a alteración**

30 Prioridad:

16.09.2011 US 201161535758 P

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

12.03.2019

73 Titular/es:

**PURDUE PHARMA L.P. (100.0%)
One Stamford Forum 201 Tresser Boulevard
Stamford, CT 06901, US**

72 Inventor/es:

REILLY, KEVIN

74 Agente/Representante:

MIR PLAJA, Mireia

ES 2 703 688 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

Formulaciones de liberación inmediata resistentes a alteración

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al campo de formas de dosificaciones farmacéuticas que son resistentes a alteración y abuso.

Antecedentes

10 Los productos farmacéuticos a veces son objeto de abuso. Por ejemplo, una dosis particular de un agonista opioide puede ser más potente cuando se administra parenteralmente que cuando se administra la misma dosis oralmente. Algunas formulaciones pueden ser manipuladas para obtener el agonista opioide contenido en su interior con fines ilícitos. Las formulaciones de agonistas opioides destinadas a uso oral a veces son machacadas o sometidas a extracción con disolventes (p.ej., etanol) por parte de adictos a fármacos con el objetivo de obtener el opioide contenido en su interior para un uso ilícito no prescrito (p.ej., administración nasal o parenteral).

15 Con anterioridad se han realizado intentos en la técnica para controlar el abuso potencial asociado con los analgésicos opioides. Por ejemplo, se ha utilizado la combinación de pentazocina y naloxona en comprimidos disponibles en los Estados Unidos, disponibles comercialmente como Talwin® Nx de Sanofi-Winthrop. El Talwin® Nx contiene hidrocloreto de pentazocina equivalente a 50 mg de base e hidrocloreto de naloxona equivalente a 0,5 mg de base. El Talwin® Nx está indicado para el alivio de dolores moderados y severos. La cantidad de naloxona presente en esta combinación tiene una baja actividad cuando se toma oralmente, e interfiere mínimamente con la acción farmacológica de la pentazocina. Sin embargo, dicha cantidad de naloxona administrada parenteralmente presenta una intensa acción antagonística frente a los analgésicos narcóticos. Así, la inclusión de naloxona busca frenar una forma de uso indebido de la pentazocina oral que se da cuando la forma de dosificación es solubilizada e inyectada. Por lo tanto, esta forma de dosificación tiene un menor potencial de uso parenteral indebido que las formulaciones de pentazocina orales previas. En Alemania ha estado disponible una terapia de combinación fija que comprende tilidina (50 mg) y naloxona (4 mg) para el tratamiento de dolor severo desde 1978 (Valoron® N, Goedecke). La base de esta combinación de fármacos es un alivio efectivo del dolor y la prevención de la adicción a la tilidina a través de antagonismos inducidos por naloxona en el receptor de morfina. En Nueva Zelanda se introdujo en 1991 una combinación fija de buprenorfina y naloxona para el tratamiento del dolor (Temgesic® Nx, Reckitt & Colman).

30 El documento WO 2009/023672 A2 se refiere a una composición farmacéutica oral resistente a abuso que comprende: una capa de barrera, que comprende un primer polímero; y una capa de difusión, que comprende un segundo polímero, que recubre sustancialmente la capa de barrera, donde la capa de difusión está unida a la capa de barrera y comprende un fármaco que está distribuido de forma sustancialmente homogénea dentro del segundo polímero y se difunde desde la capa de difusión hasta el tracto gastrointestinal (GI), donde la composición farmacéutica puede comprender opcionalmente una capa de expansión que comprende un polímero expandible y donde la capa de barrera recubre sustancialmente la capa de expansión.

35 Existe una necesidad en la técnica de una forma de dosificación que contenga un fármaco susceptible de abuso que sea resistente a un abuso parenteral y/o nasal. En el caso de los analgésicos opioides, existe una necesidad de una formulación resistente a alteraciones que no esté basado únicamente en la inclusión de un antagonista en la formulación para impedir el abuso parenteral y/o nasal.

40 Sumario de la invención

La invención se define por las reivindicaciones adjuntas. Un objetivo de determinadas realizaciones de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata que comprende un agente activo (p.ej., un analgésico opioide) que es resistente a alteración.

45 Un objetivo de determinadas realizaciones de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata que comprende un agente activo (p.ej., un analgésico opioide) que esté sometida a un menor abuso parenteral que otras formas de dosificación.

Un objetivo de determinadas realizaciones de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata que comprende un agente activo (p.ej., un analgésico opioide) que esté sometida a un menor abuso intranasal que otras formas de dosificación.

50 Un objetivo adicional de determinadas realizaciones de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata que comprende un agente activo (p.ej., un analgésico opioide) que esté sometida a un menor desvío que otras formas de dosificación.

Un objetivo adicional de determinadas realizaciones de la presente invención es tratar una enfermedad o afección (p.ej., dolor) en pacientes humanos mediante la administración de una forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata como la descrita en la presente memoria a un paciente que lo necesite.

5 Un objetivo adicional de determinadas realizaciones de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata que comprende un analgésico opioide, para uso en un método de tratamiento del dolor en pacientes humanos con abuso potencial reducido.

Un objetivo adicional de determinadas realizaciones de la presente invención es proporcionar un método de fabricación de una forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata de un agente activo (p.ej., un analgésico opioide) como se describe en la presente memoria.

10 Un objetivo adicional de determinadas realizaciones de la presente invención es proporcionar un uso de un medicamento (p.ej., un analgésico opioide) en la fabricación de una forma de dosificación resistente a alteración como se describe en la presente memoria para el tratamiento de un estado de enfermedad (p.ej., dolor).

15 Los objetivos mencionados de la presente invención, y otros, se pueden alcanzar mediante la presente invención, que en determinadas realizaciones está dirigida a una forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata que comprende una pluralidad de partículas, comprendiendo cada partícula (i) un núcleo que comprende un agente gelificante; (ii) una capa de barrera que rodea al núcleo; y (iii) una capa activa que comprende un fármaco susceptible de abuso que rodea a la capa de barrera.

20 En determinadas realizaciones, la pluralidad de partículas está contenida dentro de una cápsula farmacéuticamente aceptable. En otras determinadas realizaciones, la pluralidad de partículas se comprime para formar un comprimido. En determinadas realizaciones, la cápsula o comprimido comprende además un diluyente farmacéuticamente aceptable.

25 En determinadas realizaciones, la presente invención está dirigida a una dosis unitaria de una forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata, comprendiendo dicha dosis unitaria entre aproximadamente 2 y aproximadamente 75 partículas, comprendiendo cada partícula (i) un núcleo que comprende un agente gelificante en forma de un comprimido; (ii) una capa de barrera alrededor del núcleo; y (iii) una capa activa que comprende un fármaco susceptible de abuso que rodea al núcleo; en donde la forma de dosificación libera al menos un 85% en peso del fármaco en los primeros 45 minutos según se determina por disolución *in vitro* en un Aparato USP 1 (de cesta) a 100 rpm en 900 mL de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF, del inglés "simulated gastric fluid") a 37°C; en donde la viscosidad de la forma de dosificación mezclada con entre 0,5 y 10 mL de un líquido acuoso es de al menos 10 mPa·s (10 cP); en donde la capa de barrera comprende hidroxipropilmetilcelulosa, alcohol polivinílico, povidona o una mezcla de los mismos, y en donde la capa de barrera se aplica al núcleo en un acantidad que proporciona un aumento de peso de 1 % (p/p) a 10 % (p/p). En determinadas realizaciones, la dosis unitaria está contenida dentro de una cápsula farmacéuticamente aceptable. En otras realizaciones particulares, la dosis unitaria es un comprimido formado mediante compresión de las partículas. En determinadas realizaciones, la dosis unitaria comprende además un diluyente farmacéuticamente aceptable.

35 La forma de dosificación oral sólida descrita en la presente memoria libera al menos aproximadamente 85% en peso, o al menos aproximadamente 90% en peso, o al menos aproximadamente un 95% en peso del fármaco en los primeros 45 minutos, según se determina mediante disolución *in vitro* en un Aparato USP 1 (de cesta) a 100 rpm en 900 mL de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

40 En determinadas realizaciones, la forma de dosificación oral sólida descrita en la presente memoria libera al menos aproximadamente un 90% en peso, o al menos aproximadamente un 95% en peso, o al menos aproximadamente un 98% en peso del fármaco en los primeros 60 minutos, según se determina mediante disolución *in vitro* en un Aparato USP 1 (de cesta) a 100 rpm en 900 mL de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

45 En otras realizaciones, la viscosidad resultante de mezclar una dosis unitaria de la forma de dosificación con entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 10 mL de un líquido acuoso evita que el fármaco sea absorbido, o reduce la capacidad del fármaco para ser absorbido, mediante administración parenteral o nasal.

50 Un proceso para preparar una forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata que comprende una pluralidad de partículas como se describe en la presente memoria, que comprende (i) preparar una pluralidad de núcleos, comprendiendo cada núcleo un agente gelificante; (ii) aplicar una capa de barrera de manera que rodee cada núcleo; y (iii) aplicar una capa activa que comprende un fármaco susceptible de abuso, de tal modo que rodee la capa de barrera en cada núcleo.

55 En ciertas realizaciones, el proceso puede comprender adicionalmente la incorporación de las partículas en una cápsula farmacéuticamente aceptable para formar una dosis unitaria. En ciertas otras realizaciones, el proceso puede comprender además la compresión de las partículas para conformar un comprimido que constituye una dosis unitaria que comprende entre aproximadamente 2 y aproximadamente 75 partículas.

- 5 El proceso puede estar dirigido a la preparación de una forma de dosificación como la descrita en la presente memoria que libera al menos aproximadamente un 85% en peso, o al menos aproximadamente un 90% en peso, o al menos aproximadamente un 95% en peso del fármaco en los primeros 45 minutos, según se determina mediante disolución *in vitro* en un Aparato USP 1 (de cesta) a 100 rpm en 900 mL de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.
- 10 El proceso puede estar dirigido a la preparación de una forma de dosificación oral sólida como la descrita en la presente memoria que libera al menos aproximadamente un 90% en peso, o al menos aproximadamente un 95% en peso, o al menos aproximadamente un 98% en peso del fármaco en los primeros 60 minutos, según se determina mediante disolución *in vitro* en un Aparato USP 1 (de cesta) a 100 rpm en 900 mL de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.
- 15 El proceso puede estar dirigido a la preparación de una forma de dosificación como la descrita en la presente memoria en la que la viscosidad resultante de mezclar una dosis unitaria de la forma de dosificación (machacada o sin machacar) con entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 10 mL de un líquido acuoso evita que el fármaco sea absorbido, o reduce la capacidad del fármaco para ser absorbido, mediante administración parenteral o nasal.
- 20 En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida a una forma de dosificación de liberación inmediata como se describe en la presente memoria para uso en un método de tratamiento de una enfermedad o afección (p.ej., dolor, diarrea o estreñimiento) que comprende la administración de la forma de dosificación a un paciente que lo necesite.
- 25 Durante la descripción de la presente invención, los siguientes términos deben usarse como se indica a continuación. Tal como se usa en la presente memoria, las formas singulares “un”, “uno”, “una” y “el”, “la” incluyen las referencias en plural a menos que el contexto claramente indique lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a “un agente activo” incluye tanto un agente activo individual como una mezcla de dos o más agentes activos diferentes, y la referencia a “un agente gelificante” incluye tanto un agente gelificante individual como una mezcla de dos o más agentes gelificantes diferentes.
- 30 Tal como se usan en la presente memoria, los términos “agente activo”, “ingrediente activo”, “agente farmacéutico” y “fármaco” se refieren a cualquier material destinado a producir un efecto terapéutico, profiláctico o de otro tipo, tanto si está aprobado por una agencia gubernamental para dicho propósito como si no. Estos términos en relación a agentes específicos incluyen todas las formas farmacéuticamente activas del agente, incluyendo la forma de base libre del agente, y todas las sales, complejos, estereoisómeros, formas cristalinas, co-cristales, éteres, ésteres, hidratos, solvatos farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos, donde la forma es activa farmacéuticamente.
- 35 Tal como se usa en la presente memoria, la expresión “terapéuticamente efectivo” se refiere a la cantidad de fármaco, o a la velocidad de administración de fármaco, necesaria para producir un resultado terapéutico deseado.
- Tal como se usa en la presente memoria, la expresión “profilácticamente efectivo” se refiere a la cantidad de fármaco, o a la velocidad de administración de fármaco, necesaria para producir un resultado profiláctico deseado.
- 40 Tal como se usa en la presente memoria, el término “estereoisómeros” es un término general para todos los isómeros de moléculas individuales que difieren únicamente en la orientación de sus átomos en el espacio. Incluye enantiómeros e isómeros de compuestos con uno o más centros quirales que no son imágenes especulares unos de otros (diastereómeros).
- 45 El término “enantiómero” o “enantiomérico” se refiere a una molécula que no es superponible a su imagen especular y que por tanto es activa ópticamente, donde el enantiómero rota el plano de luz polarizada en una dirección en un grado determinado, y su imagen especular rota el plano de luz polarizada en el mismo grado pero en la dirección opuesta.
- La expresión “centro quiral” se refiere a un átomo de carbono al cual están unidos cuatro grupos diferentes.
- El término “racémico” se refiere a una mezcla de enantiómeros.
- El término “resolución” se refiere a la separación o concentración o agotamiento de una de las dos formas enantioméricas de una molécula.
- 50 El término “paciente” significa un sujeto, particularmente un humano, que ha presentado una manifestación clínica de un síntoma o síntomas particulares que sugieren la necesidad de tratamiento, que es tratado preventivamente o profilácticamente para una afección, o que ha sido diagnosticado con una afección que debe ser tratada. El término “sujeto” es inclusivo de la definición del término “paciente” y no excluye a individuos que son completamente normales en todos los aspectos o en relación a una afección particular.
- Las “sales farmacéuticamente aceptables” incluyen, p.ej., sales de ácido inorgánico tales como hidrocloreto, hidrobromuro, sulfato, fosfato; sales de ácido orgánico tales como formiato, acetato, trifluoroacetato, maleato,

5 tartrato; sulfonatos tales como metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato; sales de aminoácido tales como arginato, asparaginato, glutamato; sales de metal alcalino tales como sal de sodio, sal de potasio, sal de cesio; sales de metal alcalinotérreo tales como sal de calcio, sal de magnesio; y sales de amina orgánica tales como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de dicitohexilamina, sal de N,N'-dibenciletilendiamina.

El término "ppm" tal como se usa en la presente memoria significa "partes por millón". En relación a la 14-hidroxicodeinona, "ppm" significa partes por millón de 14-hidroxicodeinona en un producto de muestreo particular. El nivel de 14-hidroxicodeinona puede determinarse mediante cualquier método conocido en la técnica, preferiblemente mediante análisis de HPLC usando detección UV.

10 Breve descripción de las figuras

La Figura 1 es una representación gráfica de los resultados de disolución del Ejemplo 6.

Descripción detallada

15 Se han contemplado agentes gelificantes para uso en formulaciones farmacéuticas con el objetivo de impedir el abuso de formas de dosificación que contienen un fármaco susceptible de abuso (p.ej., un analgésico opioide). Una forma de abuso es el aplastamiento de una forma de dosificación de liberación controlada con el objetivo de liberar el fármaco contenido en la misma para un uso ilícito, tal como una administración parenteral o por absorción a través de una superficie de mucosa. Cuando una forma de dosificación que tiene un agente gelificante es sometida a aplastamiento y después es mezclada con una disolución, se obtiene un grado de viscosidad que puede inhibir el fármaco de ser captado por una aguja, dificultando de este modo un abuso parenteral. De forma similar, cuando la forma de dosificación aplastada se aplica a una superficie de mucosa (p.ej., la cavidad nasal) la composición gelificará al entrar en contacto con la humedad de la mucosa, inhibiendo de este modo la absorción.

20 Las formas de dosificación de liberación controlada de fármacos de abuso han recibido una considerable atención en un intento por desarrollar tecnologías resistentes a alteraciones tales como el aplastamiento de la forma de dosificación que puede liberar una cantidad de agente activo destinada normalmente a una liberación prolongada (p.ej., entre 12 y 24 horas).

25 Las formas de dosificación de liberación inmediata también son objeto de abuso y presentan problemas de seguridad pública cuando se administran por una ruta diferente a la considerada. Un problema a solventar al incorporar un agente gelificante a una forma de dosificación de liberación inmediata son las características de liberación controlada que dicho agente puede conferir a una forma de dosificación cuando se incluye en cantidad suficiente para inhibir la alteración.

30 En determinadas situaciones, una forma de dosificación de liberación inmediata o de liberación controlada puede ser objeto de abuso sin proceder a su aplastamiento, p.ej., poniendo en contacto la forma de dosificación intacta con un líquido para disolver el agente activo contenido en ella. Esto puede ser un problema particular con formas de dosificación intactas que tienen una forma particulada, dada la mayor área superficial y la mejor disolución de dichas formas de dosificación.

35 Las formulaciones de micropartículas tanto de liberación controlada como de liberación inmediata pueden presentar problemas de formulación y de farmacocinética tales como (i) dificultad en la fabricación, (ii) variabilidad dosis a dosis en agente activo, (iii) variabilidad de la farmacocinética, (iv) variabilidad debida a la administración junto a comida, y (v) variabilidad paciente-a-paciente, que pueden ser abordados por la presente invención.

40 Las formas de dosificación de liberación inmediata y de liberación controlada desempeñan una función vital en el tratamiento de afecciones tanto agudas como crónicas (p.ej., el tratamiento del dolor con analgésicos opioides). Por lo tanto, es importante proporcionar una forma de dosificación resistente a la alteración de un fármaco susceptible de abuso que pueda utilizarse en formas de dosificación de liberación controlada o inmediata para obtener un producto viable que pueda proporcionar niveles en plasma efectivos a un paciente según un perfil de liberación pretendido.

45 La presente invención está dirigida a una forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata que comprende de 2 a 75 de partículas, comprendiendo cada partícula:

(i) un núcleo que comprende un agente gelificante en forma de un comprimido;

(ii) una capa de barrera que rodea al núcleo; y

(iii) una capa activa que comprende un fármaco susceptible de abuso que abarca a la capa de barrera;

50 en donde la forma de dosificación libera al menos un 85% en peso del fármaco en los primeros 45 minutos según se determina mediante disolución *in vitro* en un Aparato USP 1 (de cesta) a 100 rpm en 900 mL de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C;

en donde la viscosidad resultante de la mezcla machacada de una dosis unitaria de la forma de dosificación con entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 10 mL de un líquido acuoso es al menos de 10 mPa·s.

en donde la capa de barrera comprende hidroxipropilmetilcelulosa, polivinil alcohol, povidona o una mezcla de los mismos, y

- 5 en donde la capa de barrera se aplica al núcleo en una cantidad que proporcione un aumento de peso de 1% (p/p) to 10 % (p/p).

En realizaciones alternativas, cada partícula de la forma de dosificación de liberación inmediata puede comprender además:

(iv) una segunda capa de barrera que abarca la capa activa; y

- 10 (v) una segunda capa activa que comprende un antagonista opiode biodisponible no oralmente que abarca la segunda capa de barrera.

El material y/o la cantidad de material utilizados en la capa de barrera preferiblemente no interferirán de forma sustancial con el perfil de liberación del agente activo desde la forma de dosificación. Un material de la barrera puede ser, p.ej., un polímero acrílico, un polímero celulósico o un polímero de vinilo. Las capas de barrera de la presente invención incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, polivinil alcohol, povidona o una mezcla de los mismos.

- 15

En otras realizaciones, la pluralidad de partículas está contenida dentro de una cápsula farmacéuticamente aceptable, preferiblemente junto con un diluyente inerte. El diluyente se puede seleccionar entre sacáridos (p.ej., sacarosa, dextrosa, lactosa, fructosa, manitol y mezclas de los mismos), polietilen glicoles y materiales celulósicos (p.ej., celulosa microcristalina).

- 20 El uso de una capa de barrera, la inclusión conjunta de un diluyente en una cápsula, y la selección del número de partículas en una dosis unitaria, pueden contribuir todos a reducir la aglomeración de las partículas al ser introducidas en un medio de disolución, tanto *in vitro* como *in vivo* (p.ej., tras administración oral a un sujeto humano), a fin de mantener el perfil de liberación inmediata de la forma de dosificación.

En determinadas realizaciones, la viscosidad tras mezclar una forma de dosificación (machacada o intacta) con entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 10 mL de un líquido acuoso es de entre aproximadamente 10 cP y aproximadamente 100 cP; entre aproximadamente 25 cP y aproximadamente 75 cP; al menos de aproximadamente 20 cP; al menos de aproximadamente 40 cP o al menos de aproximadamente 60 cP. En otras realizaciones, la viscosidad tras mezclar una forma de dosificación (machacada o intacta) con entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 10 mL de un líquido acuoso es de al menos aproximadamente 10 cP, al menos aproximadamente 25 cP, al menos aproximadamente 75 cP; al menos aproximadamente 100 cP; al menos aproximadamente 150 cP. Un cP se convierte a un mPa s como unidades del SI utilizadas en las reivindicaciones.

- 25
30

En determinadas realizaciones, la cantidad en peso de agente gelificante contenida en la forma de dosificación de la presente invención no es superior a la cantidad en peso de fármaco. En otras realizaciones, la cantidad en peso de agente gelificante contenida en las formas de dosificación de liberación inmediata de la presente invención es inferior a la cantidad en peso de fármaco. En otras realizaciones adicionales, la cantidad en peso de agente gelificante contenida en las formas de dosificación de liberación inmediata de la presente invención es superior a la cantidad en peso de fármaco.

- 35

En determinadas realizaciones, las formas de dosificación de la presente invención contienen una proporción en peso de agente gelificante a fármaco de entre aproximadamente 5:1 y aproximadamente 1:5; entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 1:3; entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 1:1,5; entre aproximadamente 1,5:1 y aproximadamente 1:1; aproximadamente 1:1,25; o aproximadamente 1,25:1.

- 40

El agente gelificante utilizado en las formas de dosificación de la presente invención puede seleccionarse entre azúcares, alcoholes derivados de azúcar (p.ej., manitol, sorbitol), almidón y derivados de almidón, derivados de celulosa (p.ej., celulosa microcristalina, carboximetil celulosa sódica, metil celulosa, etil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa e hidroxipropil metil celulosa), atapulgitas, bentonitas, dextrinas, alginatos, carragenanos, goma de tragacanto, goma acacia, goma guar, goma de xantano, pectina, gelatina, caolín, lecitina, aluminosilicato de magnesio, carbómeros, carbopoles, polivinilpirrolidona, polietilen glicol, óxido de polietileno, alcohol polivinílico, dióxido de silicio, tensioactivos, sistemas mixtos de tensioactivo/agente humectante, emulsionantes, otros materiales poliméricos, y mezclas de los mismos. En determinadas realizaciones, el agente gelificante es goma de xantano. En otras realizaciones, el agente gelificante es pectina. La pectina o las sustancias pécticas incluyen pectatos purificados o aislados y pectina natural sin purificar procedente de fuentes tales como residuos de manzana, cítricos o remolacha que han sido sometidos, si es necesario, a esterificación o des-esterificación (p.ej., con bases o enzimas). Las pectinas también pueden derivar de frutos cítricos tales como lima, limón, uva y naranja. En las realizaciones preferidas, el agente gelificante se selecciona del grupo que consiste en óxido de polietileno, hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, y mezclas de los mismos.

- 50
55

Una dosis unitaria de una forma de dosificación de la presente invención incluye entre aproximadamente 2 y aproximadamente 75 partículas; entre aproximadamente 10 y aproximadamente 50 partículas; entre aproximadamente 15 y aproximadamente 25 partículas; o entre aproximadamente 10 y aproximadamente 50 partículas. En determinadas realizaciones de la presente invención, cada dosis unitaria de un lote contiene la misma cantidad de partículas. Dichas realizaciones pueden ser preferibles a formas de dosificación multiparticuladas típicas que pueden contener un mayor número de partículas y pueden no contener de forma uniforme la misma cantidad de partículas en cada dosis unitaria. Adicionalmente, las formas de dosificación multiparticuladas pueden no presentar uniformidad de contenido en cada partícula individual.

En determinadas realizaciones, cada partícula contiene una cantidad sub-terapéutica de agente activo pero colectivamente en una forma de dosis unitaria contiene una cantidad terapéutica del agente activo.

Determinadas realizaciones de la presente invención pueden abordar problemas de formulación y farmacocinética tales como (i) dificultad en la fabricación, (ii) variabilidad dosis a dosis de agente activo, (iii) variabilidad de farmacocinética, (iv) variabilidad debida a la administración junto a comida, y (v) variabilidad paciente-a-paciente.

Las partículas de la presente invención pueden tener un diámetro medio de entre aproximadamente 0,1 mm y aproximadamente 10 mm; entre aproximadamente 0,5 mm y aproximadamente 8 mm; entre aproximadamente 1 mm y aproximadamente 6 mm; o entre aproximadamente 2 mm y aproximadamente 4 mm.

El núcleo de las partículas de la formulación está en la forma de un comprimido.

Las formas de dosificación de la presente invención pueden comprender, sin limitación, entre aproximadamente 25% y aproximadamente 99% de núcleo en peso; entre aproximadamente 50% y aproximadamente 95% de núcleo en peso; o entre aproximadamente 65% y aproximadamente 85% de núcleo en peso.

La capa de barrera se aplica al núcleo en una cantidad que proporciona una ganancia de peso de entre aproximadamente 1% (p/p) y aproximadamente 10% (p/p); o entre aproximadamente 4% (p/p) y aproximadamente 7% (p/p).

La forma de dosificación de liberación inmediata de la presente invención libera al menos aproximadamente 85% en peso, al menos aproximadamente 90% en peso, o al menos aproximadamente 95% en peso del fármaco en los primeros 45 minutos, según se determina mediante disolución *in vitro* en un Aparato USP 1 (de cesta) a 100 rpm en 900 mL de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

En determinadas realizaciones, la forma de dosificación de liberación inmediata de la presente invención libera al menos aproximadamente 90% en peso, al menos aproximadamente 95% en peso, o al menos aproximadamente 98% en peso del fármaco en los primeros 60 minutos según se determina mediante disolución *in vitro* en un Aparato USP 1 (de cesta) a 100 rpm en 900 mL de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

Excipientes adicionales

Los núcleos comprimidos de la presente invención pueden incluir excipientes adicionales con el objetivo de, p.ej., facilitar la fabricación, proporcionar resistencia adicional frente a la alteración, modificar la velocidad de liberación, o proporcionar resistencia a alcohol.

El excipiente adicional puede ser al menos un excipiente seleccionado del grupo que consiste en agentes de relleno, plastificantes, estabilizantes, diluyentes, lubricantes, aglomerantes, aditivos de granulación, colorantes, aromatizantes y fluidificantes.

En determinadas realizaciones, la forma de dosificación incluye un polímero que puede modificar la velocidad de liberación del agente activo contenido en su interior. Los ejemplos de polímeros que pueden utilizarse para modificar la liberación del agente activo incluyen polímeros celulósicos farmacéuticamente aceptables, que incluyen, aunque sin limitación, ésteres de celulosa, diésteres de celulosa, triésteres de celulosa, éteres de celulosa, éster-éteres de celulosa, acilatos de celulosa, diacilatos de celulosa, triacilatos de celulosa, acetatos de celulosa, diacetatos de celulosa, triacetatos de celulosa, acetato propionatos de celulosa, acetato butiratos de celulosa y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el polímero celulósico es un polímero alquil celulósico tal como metil celulosa o etil celulosa.

En otras realizaciones de la presente invención, el polímero modificador de la liberación es un polímero acrílico farmacéuticamente aceptable seleccionado sin limitación entre copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, copolímeros de metil metacrilato, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico, copolímero de ácido metacrílico y alquilamida, poli(metil metacrilato), anhídrido de ácido polimetacrílico, metil metacrilato, polimetacrilato, poli(metil metacrilato), copolímero de poli(metil metacrilato), poliacrilamida, copolímero de aminoalquil metacrilato, poli(anhídrido de ácido metacrílico), copolímeros de glicidil metacrilato, y mezclas de cualquiera de los anteriores.

Preferiblemente, el polímero acrílico es un polímero acrílico neutro (p.ej., Eudragit NE 30 D®, Eudragit NE 40 D® ó Eudragit NM 30 D®), que también pueden proporcionar características de resistencia al aplastamiento a la forma de dosificación.

5 Los núcleos comprimidos individuales también pueden incluir un recubrimiento de película o un recubrimiento de barrera para potenciar la apariencia cosmética, reducir la pegajosidad y/o proporcionar estabilidad. Los ejemplos de materiales para usarse como recubrimiento de película o de barrera incluyen hidroxipropilmetil celulosa, alcohol polivinílico, lactosa o una mezcla de los mismos. Las formas de dosificación inventivas incluyen un recubrimiento de barrera que es (i) un recubrimiento aplicado directamente sobre un núcleo comprimido, pero también puede comprender una película/barrera que es (ii) un recubrimiento externo aplicado directamente sobre un núcleo comprimido final constituido por capas, o (iii) una capa intermedia entre cualesquier componentes de la forma de dosificación.

Resistencia a alcohol

15 El agente gelificante y el agente modificador de la liberación opcional pueden seleccionarse con el objetivo de inhibir la pérdida de dosis del agente activo en presencia de alcohol. Esta característica consiste en evitar que la forma de dosificación libere el agente activo a una velocidad mayor a la pretendida cuando se ingiere alcohol durante la residencia de la forma de dosificación en el tracto gastrointestinal. Determinados polímeros hidrofílicos (p.ej., óxido de polietileno o metil celulosa) son agentes gelificantes adecuados que pueden conferirle resistencia a alcohol a la forma de dosificación.

20 En determinadas realizaciones, la cantidad de agente activo (p.ej., un analgésico opioide) liberada en 1 hora en 900 mL de HCl 0,1 N (pH 1,5) con un 40% de EtOH usando un Aparato USP II a 50 rpm no es superior a la cantidad de agente activo liberada en 1 hora en 900 mL de HCl 0,1 N (pH 1,5) con un 0% de EtOH usando un Aparato USP II a 50 rpm.

25 En determinadas realizaciones, la cantidad de agente activo (p.ej., un analgésico opioide) liberada en 1 hora en 900 mL de HCl 0,1 N (pH 1,5) con un 40% de EtOH usando un Aparato USP II a 50 rpm es inferior a la cantidad de agente activo liberada en 1 hora en 900 mL de HCl 0,1 N (pH 1,5) con un 0% de EtOH usando un Aparato USP II a 50 rpm.

30 En determinadas realizaciones, la cantidad de agente activo (p.ej., un analgésico opioide) liberada en 1 hora en 900 mL de HCl 0,1 N (pH 1,5) con un 40% de EtOH usando un Aparato USP II a 50 rpm está dentro del 25% (p/p) de la cantidad de agente activo liberada en 1 hora en 900 mL de HCl 0,1 N (pH 1,5) con un 0% de EtOH usando un Aparato USP II a 50 rpm.

En determinadas realizaciones, la cantidad de agente activo (p.ej., un analgésico opioide) liberada en 1 hora en 900 mL de HCl 0,1 N (pH 1,5) con un 40% de EtOH usando un Aparato USP II a 50 rpm está dentro del 10% (p/p) de la cantidad de agente activo liberada en 1 hora en 900 mL de HCl 0,1 N (pH 1,5) con un 0% de EtOH usando un Aparato USP II a 50 rpm.

35 En determinadas realizaciones, la cantidad de agente activo (p.ej., un analgésico opioide) liberado al cabo de 2 horas en 900 mL de HCl 0,1 N (pH 1,5) con un 40% de EtOH usando el Aparato USP II a 50 rpm no es superior a la cantidad de agente activo liberado al cabo de 2 horas en 900 mL de HCl 0,1 N (pH 1,5) con un 0% de EtOH usando el Aparato USP II a 50 rpm.

40 En determinadas realizaciones, la cantidad de agente activo (p.ej., un analgésico opioide) liberado al cabo de 2 horas en 900 mL de HCl 0,1 N (pH 1,5) con un 40% de EtOH usando el Aparato USP II a 50 rpm es inferior a la cantidad de agente activo liberado al cabo de 2 horas en 900 mL de HCl 0,1 N (pH 1,5) con un 0% de EtOH usando el Aparato USP II a 50 rpm.

45 En determinadas realizaciones, la cantidad de agente activo (p.ej., un analgésico opioide) liberado al cabo de 2 horas en 900 mL de HCl 0,1 N (pH 1,5) con un 40% de EtOH usando el Aparato USP II a 50 rpm está dentro del 25% (p/p) de la cantidad de agente activo liberado al cabo de 2 horas en 900 mL de HCl 0,1 N (pH 1,5) con un 0% de EtOH usando el Aparato USP II a 50 rpm.

50 En determinadas realizaciones, la cantidad de agente activo (p.ej., un analgésico opioide) liberado al cabo de 2 horas en 900 mL de HCl 0,1 N (pH 1,5) con un 40% de EtOH usando el Aparato USP II a 50 rpm está dentro del 10% (p/p) de la cantidad de agente activo liberado al cabo de 2 horas en 900 mL de HCl 0,1 N (pH 1,5) con un 0% de EtOH usando el Aparato USP II a 50 rpm.

En determinadas realizaciones, la cantidad de agente activo (p.ej., un analgésico opioide) liberado al cabo de 4 horas en 900 mL de HCl 0,1 N (pH 1,5) con un 40% de EtOH usando el Aparato USP II a 50 rpm no es superior a la cantidad de agente activo liberado al cabo de 4 horas en 900 mL de HCl 0,1 N (pH 1,5) con un 0% de EtOH usando el Aparato USP II a 50 rpm.

En determinadas realizaciones, la cantidad de agente activo (p.ej., un analgésico opioide) liberado al cabo de 4 horas en 900 mL de HCl 0,1 N (pH 1,5) con un 40% de EtOH usando el Aparato USP II a 50 rpm es inferior a la cantidad de agente activo liberado al cabo de 4 horas en 900 mL de HCl 0,1 N (pH 1,5) con un 0% de EtOH usando el Aparato USP II a 50 rpm.

- 5 En determinadas realizaciones, la cantidad de agente activo (p.ej., un analgésico opioide) liberado al cabo de 4 horas en 900 mL de HCl 0,1 N (pH 1,5) con un 40% de EtOH usando el Aparato USP II a 50 rpm está dentro del 25% (p/p) de la cantidad de agente activo liberado al cabo de 4 horas en 900 mL de HCl 0,1 N (pH 1,5) con un 0% de EtOH usando el Aparato USP II a 50 rpm.

- 10 En determinadas realizaciones, la cantidad de agente activo (p.ej., un analgésico opioide) liberado al cabo de 4 horas en 900 mL de HCl 0,1 N (pH 1,5) con un 40% de EtOH usando el Aparato USP II a 50 rpm está dentro del 10% (p/p) de la cantidad de agente activo liberado al cabo de 4 horas en 900 mL de HCl 0,1 N (pH 1,5) con un 0% de EtOH usando el Aparato USP II a 50 rpm.

Resistencia a la alteración

- 15 En determinadas realizaciones, la forma de dosificación oral sólida de la presente invención demuestra las características de resistencia a la alteración de no romperse o fragmentarse cuando se aplica una fuerza a la misma (por ejemplo, golpeando con un martillo). En su lugar, la forma de dosificación oral sólida se aplasta sin romperse o fragmentarse. Esta característica hace que sea más difícil abusar de la forma de dosificación oral sólida, mediante esnifado del polvo de un comprimido fragmentado, masticando un comprimido, o inyectando una disolución preparada a partir de un comprimido fragmentado. La inclusión de óxido de polietileno puede proporcionar propiedades de resistencia a la alteración. La adición de un polímero acrílico neutro también proporciona estas propiedades.

- 20 En determinadas realizaciones, la forma de dosificación oral sólida puede ser aplastada sin romperse, donde el espesor de la forma de dosificación tras el aplastamiento corresponde a no más de aproximadamente el 60%, no más de aproximadamente el 50%, no más de aproximadamente el 40%, no más de aproximadamente el 30%, o no más de aproximadamente el 20% del espesor de la forma de dosificación antes del aplastamiento.

- 25 En determinadas realizaciones, la cantidad de agente activo (p.ej., un analgésico opioide) liberada al cabo de 0,5 horas desde una forma de dosificación aplastada no se desvía en más de aproximadamente un 20%, no más de aproximadamente un 15%, o no más de aproximadamente un 10% respecto a la forma de dosificación no aplastada, según se mide en una disolución *in vitro* en un Aparato USP 1 (de cesta) a 100 rpm en 900 mL de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C.

Agentes activos

- 35 En determinadas realizaciones, el agente activo usado en la forma de dosificación oral sólida de la presente invención se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de ACE, hormonas adenohipofisarias, agentes bloqueadores de neuronas adrenérgicas, esteroides adrenocorticales, inhibidores de la biosíntesis de esteroides adrenocorticales, agonistas alfa-adrenérgicos, antagonistas alfa-adrenérgicos, agonistas alfa-dos-adrenérgicos selectivos, analgésicos, antipiréticos, agentes anti-inflamatorios, andrógenos, anestésicos locales y generales, agentes anti-adictivos, anti-andrógenos, agentes anti-aritmicos, agentes anti-asmáticos, agentes anti-colinérgicos, agentes anti-colinesterasa, anticoagulantes, agentes antidiabéticos, agentes antidiarreicos, antidiuréticos, agentes anti-eméticos, agentes pro-cinéticos, agentes anti-epilépticos, anti-estrógenos, agentes antifúngicos, agentes antihipertensivos, agentes antimicrobianos, agentes anti-migraña, agentes anti-muscarínicos, agentes anti-neoplásicos, agentes anti-parasitario, agentes anti-parkinson, agentes anti-plaquetarios, anti-progestinas, agentes anti-esquizofrenia, agentes anti-tiroides, antitusivos, agentes antivíricos, antidepresivos atípicos, azaspirodecanodionas, barbitúricos, benzodiacepinas, benzotiadiazidas, agonistas beta-adrenérgicos, antagonistas beta-adrenérgicos, antagonistas beta-uno-adrenérgicos selectivos, agonistas beta-dos-adrenérgicos selectivos, sales biliares, agentes que afectan al volumen y la composición de fluidos corporales, butirofenonas, agentes que afectan a la calcificación, bloqueadores de canal de calcio, fármacos cardiovasculares, catecolaminas y fármacos simpatomiméticos, agonistas colinérgicos, reactivadores de colinesterasa, agentes anticonceptivos, agentes dermatológicos, difenilbutilpiperidinas, diuréticos, alcaloides de cornezuelo, estrógenos, agentes bloqueadores gangliónicos, agentes estimuladores gangliónicos, hidantoínas, agentes para el control de acidez gástrica y el tratamiento de úlceras pépticas, agentes hematopoiética, histaminas, antagonistas de histamina, hormonas, antagonistas de 5-hidroxitriptamina, fármacos para el tratamiento de hiperlipoproteíemia, hipnóticos, sedantes, agentes inmunosupresores, laxantes, metilxantinas, inhibidores de moncamina oxidasa, agentes bloqueadores neuromusculares, nitratos orgánicos, agonistas opioides, antagonistas opioides, enzimas pancreáticas, fenotiazinas, progestinas, prostaglandinas, agentes para el tratamiento de trastornos psiquiátricos, retinoides, bloqueadores de canal de sodio, agentes para espasticidad y espasmos musculares, succinimidas, succinimidas, tioxantinas, agentes trombolíticos, agentes tiroideos, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de transporte tubular de compuestos orgánicos, fármacos que afectan a la movilidad uterina, vasodilatantes, vitaminas, y mezclas de los mismos.

En determinadas realizaciones, el agente activo es un agonista opioide. En dichas realizaciones, el agonista opioide se selecciona del grupo que consiste en alfentanil, alilprodina, anileridina, bencilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromide, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, dioxafetil butirato, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, fentanil, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanil, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopon, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfan, fenazocina, fenoperidina, pimidodina, piritramide, proheptazina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanil, tilidina, tramadol, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y las mezclas de los mismos. En determinadas realizaciones, el agonista opioide se selecciona del grupo que consiste en codeína, fentanil, hidromorfona, hidrocodona, oxicodona, dihidrocodeína, dihidromorfina, morfina, tramadol, oximorfona, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y las mezclas de los mismos.

En algunas realizaciones, el agonista opioide es oxicodona o una sal de la misma farmacéuticamente aceptable en una cantidad, por ejemplo, de aproximadamente 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg o 10 mg.

En determinadas realizaciones de la presente invención, donde el agente activo es hidrocloruro de oxicodona, se usa un hidrocloruro de oxicodona que tenga un nivel de 14-hidroxicodeinona inferior a aproximadamente 25 ppm, inferior a aproximadamente a 15 ppm, inferior a aproximadamente 10 ppm, inferior a aproximadamente 5 ppm, inferior a aproximadamente 2 ppm, inferior a aproximadamente 1 ppm, inferior a aproximadamente 0,5 ppm o inferior a aproximadamente 0,25 ppm.

El documento WO 2005/097801 A1, la Patente de EE.UU. nº 7.129.248 B2 y el documento US 2006/0173029 A1 describen un proceso para preparar hidrocloruro de oxicodona que presenta niveles bajos de 14-hidroxicodeinona.

En determinadas realizaciones, la forma de dosificación sólida oral de la presente invención comprende un agente activo que es un antagonista opioide (con o sin un agonista de opioide). En dichas realizaciones, el antagonista opioide se selecciona del grupo que consiste en amifenazol, naltrexona, metilnaltrexona, naloxona, nalbufina, nalorfina, dinicotinato de nalorfina, nalmefero, nadie, levalorfan, ciclozocina, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y las mezclas de los mismos.

En determinadas realizaciones, la forma de dosificación oral sólida de la presente invención comprende un agente activo que es un analgésico no opioide. En dichas realizaciones, el analgésico no opioide es un agente anti-inflamatorio no esteroideo seleccionado del grupo que consiste en aspirina, celecoxib, ibuprofeno, diclofenac, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, cetoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pramoprofeno, muprofeno, trioxaprofeno, suprofeno, soprofeno, aminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclórico, indometacina, sulindac, tolmetina, zomepirac, tiopinac, zidometacina, acemetacina, fentiazac, clidanac, oxpinac, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, ácido tolfenámico, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam, isoxicam, las sales farmacéuticamente de los mismos, y las mezclas de los mismos.

En otras realizaciones, la presente invención está dirigida a las formas de dosificación descritas en la presente memoria que utilizan agentes activos tales como benzodiazepinas, barbitúricos o anfetaminas, sus antagonistas, o combinaciones de los mismos.

Las benzodiazepinas para uso en la presente invención pueden seleccionarse entre alprazolam, bromazepam, clordiazepoxide, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, halazepam, cetazolam, lorazepam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, temazepam, triazolam, y las sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y las mezclas de los mismos. Los antagonistas de benzodiazepina que pueden usarse en la presente invención incluyen, aunque sin limitación, flumazenil y las sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Los barbitúricos para uso en la presente invención incluyen, aunque sin limitación, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butalbital, metohexital, mefobarbital, metarbital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital y las sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables, y las mezclas de los mismos. Los antagonistas de barbitúricos que pueden usarse en la presente invención incluyen, aunque sin limitación, anfetaminas y las sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Los estimulantes para uso en la presente invención incluyen, aunque sin limitación, anfetaminas, tales como anfetamina, complejo de resina de dextroanfetamina, metanfetamina, metilfenidato y las sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables, y las mezclas de los mismos. Los antagonistas estimulantes que pueden usarse en la presente invención incluyen, aunque sin limitación, benzodiazepinas, y las sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables tal como se describe en la presente memoria.

Métodos de fabricación

Un proceso para preparar una forma de dosificación descrita en la presente memoria comprende:

- (i) preparar una pluralidad de núcleos, comprendiendo cada núcleo un agente gelificante;
- (ii) aplicar una capa de barrera rodeando cada núcleo; y

5 (iii) aplicar una capa activa que comprende un fármaco susceptible de abuso de tal modo que rodee cada núcleo; en donde la forma de dosificación libera al menos aproximadamente un 85% en peso del fármaco en los primeros 45 minutos, medido mediante disolución *in vitro* en un Aparato USP 1 (de cesta) a 100 rpm en 900 mL de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C;

10 en donde la viscosidad resultante de mezclar una dosis unitaria machacada de la forma de dosificación con entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 10 mL de un líquido acuoso evita que el fármaco sea absorbido, o reduce la capacidad del fármaco para ser absorbido, mediante administración parenteral o nasal.

El proceso comprende:

- (i) comprimir (p.ej., para formar un comprimido) una pluralidad de núcleos que comprenden un agente gelificante;
- (ii) aplicar una capa de barrera que rodee cada núcleo ; y

15 (iii) aplicar una capa activa que comprende un fármaco susceptible de abuso de tal modo que rodee a la capa de barrera;

en de la forma de dosificación libera al menos aproximadamente un 85% en peso del fármaco en los primeros 45 minutos según se determina mediante disolución *in vitro* en un Aparato USP 1 (de cesta) a 100 rpm en 900 mL de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) a 37°C;

20 en donde la viscosidad resultante de la mezcla de una dosis unitaria machacada de la forma de dosificación con entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 10 mL de un líquido acuoso evita que el fármaco sea absorbido, o reduce la capacidad del fármaco para ser absorbido, mediante administración parenteral o nasal.

El proceso comprende preparar una forma de dosificación oral de liberación inmediata que comprende entre aproximadamente 2 y aproximadamente 75 partículas preparadas según la invención.

25 Las partículas pueden ser procesadas adicionalmente en una forma de dosificación unitaria, p.ej., incluyéndolas en una cápsula; incluyéndolas en un sobre o papel; o mediante compresión para obtener un comprimido.

30 Cuando las partículas son contenidas en una cápsula, determinadas realizaciones incluyen la inclusión conjunta de un diluyente en la cápsula junto con las partículas de agente activo. La incorporación del diluyente puede servir para reducir la aglomeración de las partículas, lo que puede facilitar la forma de dosificación manteniendo el perfil de liberación inmediata deseado.

El diluyente se puede mezclar con las partículas y la mezcla se puede añadir a la cápsula. Alternativamente, el diluyente se puede añadir a la cápsula antes o después de añadir las partículas de agente activo a la cápsula.

En una realización preferida, las partículas de agente activo son contenidas en la cápsula y se completa con el diluyente.

35 El diluyente puede ser tal como se ha descrito anteriormente y preferiblemente es lactosa o polietilen glicol.

Tratamiento

40 La presente invención además está dirigida a cualquiera de las formas de dosificación orales sólidas descritas en la presente memoria para uso en un método de tratamiento de una enfermedad o afección que comprende la administración de la forma de dosificación oral sólida a un paciente que lo necesite. En ciertas realizaciones, el paciente puede ser tratado del dolor, diarrea o estreñimiento.

45 Las formas de dosificación orales sólidas descritas en la presente memoria puede ser para uso en un método de tratamiento que comprende la administración de la forma de dosificación oral sólida descrita en la presente memoria en combinación con otra composición farmacéutica. En ciertas realizaciones, la otra composición farmacéutica se administra para tratar la misma afección o enfermedad. En otras realizaciones, la otra composición farmacéutica se administra para tratar una afección o enfermedad diferente.

En ciertas realizaciones, las formas de dosificación pueden ser para uso en un método de tratamiento que además comprende la monitorización del paciente para observar cómo metaboliza el paciente el agente activo, o cómo responde el paciente al agente activo. En ciertas realizaciones, las formas de dosificación pueden usarse en un método de tratamiento que comprende además la alteración de la dosificación de la forma de dosificación oral sólida

en respuesta a dicha monitorización. En ciertas realizaciones, las formas de dosificación pueden ser para uso en un método de tratamiento en donde se toman algunas medidas de línea base del paciente antes de administrar la forma de dosificación sólida oral al paciente.

Los siguientes ejemplos se incluyen para facilitar la comprensión de la invención.

5 Ejemplos

Ejemplo 1

Preparación de la formulación de núcleos

Los núcleos que comprenden un agente gelificante fueron preparados de acuerdo a la Tabla 1:

TABLA 1

Ingrediente	mg / unidad	Cantidad real usada (g)
Óxido de polietileno (PEO 303)	3,96	1980
Estearato de magnesio	0,04	20
Total	4,0	2000

10

Los ingredientes fueron procesados según el siguiente procedimiento:

1. Se añadió el óxido de polietileno a una bolsa de polietileno.
2. Se añadió el estearato de magnesio y se mezcló en la bolsa con el óxido de polietileno durante un tiempo suficiente para obtener una mezcla sustancialmente uniforme.
3. La mezcla se comprimió con una prensa de comprimidos Kilian/IMA con una herramienta multi-punta de 2 mm con los siguientes parámetros:

15

Peso objetivo de comprimido: 4 mg

Profundidad de llenado/montura: 3,00 – 3,05 mm

Fuerza principal de compresión objetivo: 4 KN

20

Fuerza de compresión real: 3,5 – 4,5 KN

Peso real de comprimidos: 4,00 – 4,20 mg

Espesor real de comprimido: aproximadamente 1,5 mm

Ejemplo 2

Preparación de la formulación de núcleos recubiertos de barrera

25 Los núcleos del Ejemplo 1 fueron recubiertos de acuerdo a la Tabla 2:

TABLA 2

Ingrediente	mg / unidad	Cantidad real usada (g)
Núcleos del Ejemplo 1	4,00	
Estearato de magnesio	0,24	
Agua DI*		
Total	4,24	

* El agua DI (desionizada) se elimina durante el procesado y no se incluye en el peso final.

Los ingredientes fueron procesados de acuerdo al siguiente procedimiento:

1. Se añadió agua DI a un mezclador y se creó un vórtice.

2. Se añadió el Opadry al agua DI y se mezcló durante 1 hora.

3. Se usó el procesador en Lecho Fluidizado Vector VFC-3, con una cámara de 4 litros equipada con una Columna Wurster, para disponer formando capas las disoluciones sobre el sustrato.

5 4. Los parámetros de procesado fueron los siguientes: el punto de consigna para la temperatura de entrada fue de aproximadamente 65° a aproximadamente 70°C; la temperatura del producto fue de aproximadamente 45°C a aproximadamente 50°C; la temperatura de los gases de salida fue de aproximadamente 50°C a aproximadamente 55°C; la velocidad de pulverización de la disolución fue de aproximadamente 4 gramos por minuto y el caudal de aire de procesamiento fue de aproximadamente 70 cfm (33,04 L/s).

10 5. La disolución de Opadry fue aplicada como recubrimiento sobre los núcleos del Ejemplo 1, obteniéndose una ganancia de peso de aproximadamente 6%.

Ejemplo 3

Preparación de la formulación de núcleos recubiertos activos

Los núcleos recubiertos con barrera del Ejemplo 2 fueron recubiertos de acuerdo a la Tabla 3:

TABLA 3

Ingrediente	mg / núcleo recubierto con barrera	20 núcleos recubiertos con barrera / unidad	Cantidad real usada (g)
Núcleos recubiertos con barrera del Ejemplo 2	4,24	88,4	442
HCl de Naltrexona	0,25	5	25
Opadry	0,318	6,36	31,8
Agua DI*	n/a*	n/a*	n/a*
Total	4,988	99,76	498,8

15 * El agua DI (desionizada) se elimina durante el procesado y no se incluye en el peso final.

1. Se añadió agua DI a un mezclador y se creó un vórtice.

2. Se añadió HCl de Naltrexona al agua DI y se mezcló hasta obtener una dispersión completa.

3. Se añadió el Opadry a la disolución de HCl de Naltrexona y se mezcló durante aproximadamente 1 hora.

20 4. Se usó el procesador en Lecho Fluidizado Vector VFC-3, con una cámara de 4 litros equipada con una Columna Wurster, para disponer formando capas las disoluciones sobre el sustrato sub-cubierto.

25 5. Los parámetros de procesado fueron los siguientes: el punto de consigna para la temperatura de producto fue de aproximadamente 47°C; la temperatura del producto fue de aproximadamente 45°C a aproximadamente 50°C; la temperatura de los gases de salida fue de aproximadamente 50°C a aproximadamente 55°C; la velocidad de pulverización de la disolución fue de aproximadamente 4 gramos por minuto y el caudal de aire de procesamiento fue de aproximadamente 80 cfm (37,76 L/s).

6. La disolución de Opadry/Naltrexona fue aplicada como recubrimiento sobre los núcleos recubiertos con barrera del Ejemplo 2, obteniéndose una ganancia de peso de aproximadamente 12,9%.

Ejemplo 4

Preparación de la formulación de núcleos recubiertos sellados

30 Los núcleos recubiertos con agente activo del Ejemplo 3 fueron recubiertos de acuerdo a la Tabla 4:

TABLA 4

Ingrediente	mg / núcleo recubierto activo	20 núcleos recubiertos activos / unidad	Cantidad real usada (g)
Núcleos recubiertos activos del Ejemplo 3	5,066	101,32	450
Opadry	0,304	6,08	27,0
Agua DI*	n/a*	n/a*	n/a*
Total	5,370	107,4	477,0

* El agua DI (desionizada) se elimina durante el procesado y no se incluye en el peso final.

1. Se añadió agua DI a un mezclador y se creó un vórtice.
2. Se añadió el Opadry a la disolución de agua DI y se mezcló durante aproximadamente 1 hora.
- 5 3. Se usó el procesador en Lecho Fluidizado Vector VFC-3, con una cámara de 4 litros equipada con una Columna Wurster, para disponer formando capas las disoluciones sobre el sustrato sub-cubierto.
4. Los parámetros de procesado fueron los siguientes: el punto de consigna para la temperatura de producto fue de aproximadamente 47°C; la temperatura del producto fue de aproximadamente 48°C; la temperatura de los gases de salida fue de aproximadamente 45°C a aproximadamente 55°C; la velocidad de pulverización de la disolución fue de aproximadamente 4 gramos por minuto y el caudal de aire de procesamiento fue de aproximadamente 70 cfm (33,04 L/s).
- 10 5. La disolución de Opadry fue aplicada como recubrimiento sobre los núcleos recubiertos activos del Ejemplo 3, obteniéndose una ganancia de peso de 6,0%.

Ejemplo 5

- 15 Disolución de la formulación de núcleos recubiertos activos (Cantidad total)

Se prepararon formulaciones de comprimido múltiple de HCl de naltrexona de 5 mg según la presente invención. Las formulaciones fueron evaluadas en SGF para determinar la cantidad en mg liberada a tiempos específicos.

La Formulación A se encapsuló con un relleno de lactosa.

La Formulación B se encapsuló sin relleno.

- 20 La Formulación C se añadió directamente al medio de disolución sin una cápsula.

La Formulación D se encapsuló con un relleno de polietilén glicol.

Los resultados se presentan a continuación en la Tabla 5:

TABLA 5

	Peso muestra (mg) (incluida la cápsula)	Recipiente	15,0 min	30,0 min	45,0 min	60,0 min	120,0 min	720,0 min
Formulación A - 1	259,77	A	4,217	4,433	4,499	4,573	4,689	4,563
Formulación A - 1	222,45	A	4,316	4,523	4,628	4,717	4,874	4,937
Formulación A - 1	276,20	A	4,425	4,666	4,768	4,834	4,976	5,070
Media (n = 3)			4,32	4,54	4,63	4,71	4,85	4,86
Formulación B -	156,85	A	3,756	4,080	4,260	4,403	4,737	4,943

1								
Formulación B - 1	160,37	A	3,593	4,059	4,272	4,475	4,836	5,055
Formulación B - 1	158,99	A	3,666	4,166	4,451	4,689	5,042	5,110
Media (n = 3)			3,67	4,10	4,33	4,52	4,87	5,04
Formulación C - 1	188,56	B	4,307	4,507	4,609	4,728	4,916	4,980
Formulación C - 1	186,30	B	4,376	4,542	4,626	4,708	4,870	4,913
Formulación C - 1	187,31	B	4,349	4,529	4,594	4,699	4,879	4,921
Media			4,34	4,53	4,61	4,71	4,89	4,94
Formulación D - 1	402,02	B	4,021	4,478	4,628	4,733	4,885	4,907
Formulación D - 1	467,58	B	4,164	4,472	4,602	*	*	4,782
Formulación D - 1	425,72	B	4,374	4,669	4,824	4,879	4,974	4,993
Media (n = 3)			4,19	4,54	4,68	4,81	4,93	4,89
* Estas muestras no se agruparon para estos tiempos para el recipiente n°5 del Baño B								

Ejemplo 6

Disolución de la formulación de núcleos recubiertos activos (% liberado)

- 5 Se evaluaron las formulaciones A-D en SGF para determinar la cantidad total de HCl de naltrexona liberada con el tiempo. Los resultados se presentan en la Figura 1 y en la Tabla 6 incluida a continuación:

TABLA 6

Tipo de relleno	0	15	30	45	60	120
Formulación A	0	89	93	95	97	100
Formulación B	0	73	81	86	90	97
Formulación C	0	88	92	93	95	99
Formulación D	0	86	93	96	98	101

Ejemplo 7

Viabilidad de manejo con jeringa de la formulación de núcleos recubiertos activos

10 A. Materiales

Vial de centelleo (agitación manual durante 1~20 minutos)

1 jeringa de insulina de 1 cm³ con aguja de medida 28 ½

B. Se colocó un núcleo recubierto activo del Ejemplo 3 en 1 mL de agua. Se evaluó la viabilidad de manejo con jeringa a los tiempos especificados. Los resultados se presentan en la Tabla 7A incluida a continuación:

TABLA 7A

Tiempo	Viabilidad de manejo con jeringa
1 ~ 5 minutos	de captación lenta
10 minutos	ligeramente viscoso, aún captable con jeringa
20 minutos	más viscoso, aún captable con jeringa

C. Se colocaron 20 núcleos recubiertos activos del Ejemplo 3 en 5 mL de agua. Se evaluó la viabilidad de manejo con jeringa a los tiempos especificados. Los resultados se presentan en la Tabla 7B incluida a continuación:

5

TABLA 7B

Tiempo	Viabilidad de manejo con jeringa
1 minuto	de captación lenta
3 minutos	lo mismo que a 1 minutos
5 minutos	espumoso, difícil de captar con la jeringa
10 minutos	muy difícil de captar

Ejemplo 8

Viabilidad de manejo con jeringa de las formulaciones de núcleos recubiertos activos múltiples

10 Múltiples formulaciones de comprimidos preparadas según la presente invención fueron machacadas, diluidas en 2 mL de agua y calentadas. Las variaciones fueron como se indica a continuación:

La Formulación 8A consistió en 1 dosis (20 comprimidos) machacada entre dos cucharas soperas, se diluyó con 2 mL de agua y se calentó durante 2 minutos (agitando con una aguja) con un mechero de butano.

La Formulación 8B consistió en una dosis doble (40 comprimidos) machacada con un mortero y una mano, se transfirió a una cuchara y se calentó durante 2 minutos (agitando con una aguja) con un mechero de butano.

15 La Formulación 8C consistió en una dosis doble machacada con un mortero y una mano, se transfirió a una cuchara y se calentó en seco durante 2 minutos. A continuación se añadieron 2 mL de agua y la mezcla se agitó con una aguja.

Las Formulaciones 8D a 8H se realizaron todas usando 40 comprimidos colocados en viales de centelleo de 20 mL. Se añadieron 2 mL de agua a cada uno y después fueron agitados todos durante 1, 3, 5, 12 y 15 minutos.

20 La Formulación 8D se agitó a mano. Las Formulaciones 8E a 8G se mezclaron en un vórtice. La Formulación 8H se colocó en un agitador de acción de muñeca. El líquido se eliminó usando una jeringa de insulina de 1 mL y después se llevó a un matraz aforado de 25 mL y se relleno con SGF.

Los resultados se presentan a continuación en la Tabla 8:

TABLA 8

Formulación	Volumen retirado en mL	Resultado del ensayo en mg de fármaco	% del teórico	Apariencia y observaciones
8A	0,8	1,7	34,2	Difícil de machacar usando 2 cucharas. Se necesitaron 2 minutos para la captación
8B	0,15	0,6	6,4	Color púrpura, mucho más viscoso. Pegote completo tras 3 minutos. Imposible de ser captado de forma eficaz
8C	0,7	2,6	25,8	Suelto, pero no fácilmente captado con jeringa. Se usó algodón después de unos minutos. Se necesitaron 6 minutos para la

				captación
8D	2	8,3	82,8	El líquido era rosa grisáceo, captación fácil
8E	1,5	7,3	72,7	El líquido era rosa grisáceo, algunos problemas con comprimidos captados por la aguja
8F	1,35	6,5	65,3	El líquido era rosa grisáceo, más difícil de evitar comprimidos en la punta de aguja
8G	1,2	5,2	52,3	El líquido era rosa grisáceo, los comprimidos bloquearon la jeringa, fueron retirados del líquido en la parte superior del vial. Dificultad en la captación
8H	1,4	5,8	58,4	El líquido era rosa grisáceo. Similar a 8G

Ejemplo de referencia 9

Preparación de formulación de liberación controlada (Profético)

5 Los núcleos recubiertos activos del Ejemplo 3 se recubren con un recubrimiento de liberación controlada como se indica a continuación:

1. Una dispersión acuosa de un copolímero neutro basado en etil acrilato y metil metacrilato (Eudragit NE 40 D) se utiliza para recubrir un sustrato con un Procesador de Lecho Fluidizado Vector VFC-3, con una cámara de 4 litros, equipado con una columna Wurster.

10 2. Los parámetros de procesado son los siguientes: el punto de consigna de la temperatura del producto se fija en temperatura ambiente; la temperatura del producto es temperatura ambiente; la temperatura de los gases de salida es de aproximadamente 45°C a aproximadamente 55°C; la velocidad de pulverización es de aproximadamente 4 gramos por minuto y el caudal de aire del proceso es de aproximadamente 70 cfm (33,04 L/s).

3. La dispersión de Eudragit NE 40 D se utiliza para recubrir los núcleos recubiertos activos del Ejemplo 3, hasta obtener una ganancia de peso del 20%.

15 Ejemplo de referencia 10

Preparación de formulación de liberación controlada (Profético)

Los núcleos recubiertos activos del Ejemplo 3 se recubren con un recubrimiento de liberación controlada como se indica a continuación:

20 1. Una dispersión acuosa de una etil celulosa (Surelease) se utiliza para recubrir un sustrato con un Procesador de Lecho Fluidizado Vector VFC-3, con una cámara de 4 litros, equipado con una columna Wurster.

2. Los parámetros de procesado son los siguientes: el punto de consigna de la temperatura del producto se fija en temperatura ambiente; la temperatura del producto es temperatura ambiente; la temperatura de los gases de salida es de aproximadamente 45°C a aproximadamente 55°C; la velocidad de pulverización es de aproximadamente 4 gramos por minuto y el caudal de aire del proceso es de aproximadamente 70 cfm (33,04 L/s).

25 3. La dispersión de Eudragit NE 40 D se utiliza para recubrir los núcleos recubiertos activos del Ejemplo 3, hasta obtener una ganancia de peso del 20%.

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación oral que comprende de 2 a 75 partículas, cada partícula comprendiendo:
 - (i) un núcleo que comprende un agente gelificante en la forma de un comprimido;
 - (ii) una capa de barrera que abarca el núcleo; y
- 5 (iii) una capa activa que comprende un fármaco susceptible de abuso que rodea a la capa de barrera;

en donde la forma de dosificación libera al menos un 85% en peso del fármaco en los primeros 45 minutos, según se determina mediante disolución *in vitro* en un Aparato USP 1 (de cesta) a 100 rpm en 900 mL de fluido gástrico simulado (SGF) sin enzimas a 37°C;
- 10 en donde la viscosidad de la forma de dosificación mezclada con entre 0,5 y 10 mL de un líquido acuoso es de al menos 10 mPa·s (10 cP),

en donde la capa de barrera comprende hidroxipropilmetilcelulosa, polivinil alcohol, povidona o una mezcla de los mismos; y

en donde la capa de barrera se aplica al núcleo en una cantidad que proporciona un aumento de peso de 1 % (p/p) to 10 % (p/p).
- 15 2. La forma de dosificación de la reivindicación 1, en donde la proporción de agente gelificante a fármaco es de 5:1 a 1:5.
3. La forma de dosificación oral de la reivindicación 1, en donde el agente gelificante se selecciona del grupo que consiste en azúcares, alcoholes derivados de azúcares, derivados de celulosa, gomas, polímeros, y mezclas de los mismos.
- 20 4. La forma de dosificación oral de la reivindicación 1, en donde el agente gelificante se selecciona del grupo que consiste en óxido de polietileno, hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, y mezclas de los mismos, y preferiblemente es óxido de polietileno.
5. La forma de dosificación de la reivindicación 1, en donde las entre 2 y 75 partículas comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva del fármaco.
- 25 6. La forma de dosificación de la reivindicación 1, en donde el fármaco se selecciona del grupo que consiste en un agonista opioide, un tranquilizante, un depresor del SNC, un estimulante del SNC, un sedante hipnótico, y mezclas de los mismos.
7. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el fármaco es un agonista opioide, en donde el agonista opioide se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en codeína, morfina, oxicodona, oximorfona, hidrocodona, hidromorfona, las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, y mezclas de las mismas.
- 30 8. La forma de dosificación de la reivindicación 7, en donde el agonista opioide es oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
9. La forma de dosificación de la reivindicación 8, que comprende 5 mg de oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 35 10. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, que comprende entre 10 y 50 partículas.
11. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, que comprende de 25% en peso a 99% peso del núcleo, preferiblemente de 50% en peso a 95% en peso del núcleo y más preferiblemente de 65% en peso a 85% en peso del núcleo.
- 40 12. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde la capa de barrera se aplica al núcleo en una cantidad que proporciona un aumento de peso de 4 % (p/p) a 7 % (p/p).
13. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde las partículas están contenidas dentro de una cápsula farmacéuticamente aceptable.
- 45 14. La forma de dosificación de la reivindicación 13, que comprende además un diluyente contenido dentro de una cápsula farmacéuticamente aceptable, en donde el diluyente es un sacárido.
15. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 1-14 para uso en el método de tratamiento de una enfermedad o afección.

Figura 1

