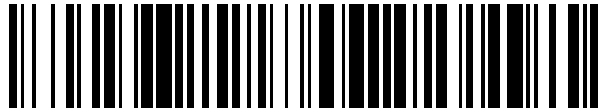


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 739 805**

51 Int. Cl.:

**A61P 25/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2014 PCT/US2014/028260**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014 WO14144027**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2014 E 14765468 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2019 EP 2968993**

54 Título: **Formulaciones farmacéuticas resistentes a la adulteración**

30 Prioridad:

**15.03.2013 US 201361798213 P**

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

**04.02.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ABU SHMEIS, RAMA;  
MULEY, SHEETAL, R.;  
SHEN, XIAOHONG y  
ZONG, ZHIXIN**

74 Agente/Representante:

**MIR PLAJA, Mireia**

**ES 2 739 805 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 farmacéuticas resistentes a la adulteración

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere al campo de las formas de dosificación farmacéuticas que son resistentes a la adulteración, abuso y/o descarga de la dosis por alcohol.

**Antecedentes**

10 Los productos farmacéuticos son a veces el objeto de abuso. Por ejemplo, una dosis particular de agonista opioide puede ser más potente cuando se administra parenteralmente en comparación con la misma dosis administrada oralmente. Algunas formulaciones pueden adulterarse para proporcionar el agonista opioide contenido en ellas para uso ilícito. Las formulaciones de agonistas opioides previstas para uso oral algunas veces se machacan o se someten a extracción con disolventes (p. ej., etanol) por los drogadictos para proporcionar el opioide contenido en ellas para uso ilícito no prescrito (p. ej., administración nasal o parenteral).

15 Las formas de dosificación oral de liberación controlada son buscadas por los adictos ya que la machacadura de la forma de dosificación puede liberar una cantidad de agente activo que de otra manera está prevista para liberación prolongada (p. ej., 12 a 24 horas), haciendo que esté disponible inmediatamente. La disponibilidad inmediata después de la machacadura también puede hacer que las formas de dosificación de liberación controlada sean más peligrosas debido a la posibilidad de sobredosis accidental.

20 Previamente, ha habido intentos en la técnica de controlar el abuso potencial asociado con analgésicos opioides. Por ejemplo, la combinación de pentazocina y naloxona se ha utilizado en comprimidos disponibles en los Estados Unidos, disponibles comercialmente como Talwin® Nx en Sanofi-Winthrop. Talwin® Nx contiene hidrocloreuro de pentazocina equivalente a 50 mg de base e hidrocloreuro de naloxona equivalente a 0,5 mg de base. Talwin® Nx está indicado para el alivio de dolor moderado a severo. 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, esta cantidad de naloxona proporcionada parenteralmente tiene una profunda acción antagonista con los analgésicos narcóticos. Así, se pretende que la inclusión de naloxona restrinja una forma de uso incorrecto de la pentazocina oral que se produce cuando la forma de dosificación se solubiliza y se inyecta. Por lo tanto, esta dosificación tiene un menor potencial para uso incorrecto parenteral que las formulaciones orales de pentazocina previas. Una terapia de combinación fija que comprende tilidina (50 mg) y naloxona (4 mg) ha estado disponible en Alemania para la gestión del dolor severo desde 1978 (Valoron® N, Goedecke). La base racional para la combinación de estos fármacos es el alivio efectivo del dolor y la prevención de la adicción a tilidina a través de los antagonismos inducidos por la naloxona en el receptor de morfina. Una combinación fija de buprenorfina y naloxona se introdujo en 1991 en Nueva Zelanda (Temgesic® Nx, Reckitt & Colman) para el tratamiento del dolor.

La Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. de propiedad común No. 20090081290 está dirigida a formulaciones de opioides que son resistentes a machacadura en un intento de liberar el fármaco contenido en ellas para uso ilícito.

35 La Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. de propiedad común No. 20030068375 está dirigida a formulaciones de opioides que, en determinadas realizaciones, incluyen un agente gelificante en una cantidad efectiva para conferir una viscosidad no adecuada para la administración seleccionada del grupo que consiste en administración parenteral y nasal a una mezcla solubilizada formada cuando la forma de dosificación se machaca y se mezcla con de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 ml de un líquido acuoso.

40 El documento WO 2011/154414 A1 se refiere al uso de una forma de dosificación oral basada en microgránulos y/o microcomprimidos para reducir el uso abusivo de al menos un principio activo contenido en ella.

El documento US 5.536.507 se refiere a una formulación farmacéutica con tres componentes de una o más sustancias farmacológicamente activas, de manera que más del 80% de la sustancia farmacológicamente activa se liberará en el intestino grueso.

45 El documento WO 2005/007135 A1 se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen un agente terapéuticamente activo, un recubrimiento de barrera para la difusión y un recubrimiento que comprende un material hidrófobo.

El documento US 7.141.250 se refiere a una forma de dosificación oral que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un fármaco susceptible de abuso, y una cantidad efectiva de un agente de sabor amargo.

50 Existe una necesidad en la técnica de una forma de dosificación de liberación controlada que contenga un fármaco susceptible de abuso que sea resistente a proporcionar una liberación inmediata del fármaco después de adulteración. En el caso de los analgésicos opioides, existe una necesidad para una formulación resistente a la adulteración que no se base solamente en la inclusión de un antagonista en la formulación para impedir el abuso.

**Objetos y resumen de la invención**

Es un objeto de determinadas realizaciones de la presente invención proporcionar una forma de dosificación sólida oral que comprende un fármaco susceptible de abuso (p. ej., un analgésico opioide), que es resistente a la adulteración.

5 Es un objeto de determinadas realizaciones de la presente invención proporcionar una forma de dosificación sólida oral que comprende un fármaco susceptible de abuso (p. ej., un analgésico opioide), que es objeto de un menor abuso oral que otras formas de dosificación.

10 Es un objeto de determinadas realizaciones de la presente invención proporcionar una forma de dosificación sólida oral que comprende un fármaco susceptible de abuso (p. ej., un analgésico opioide), que es objeto de un menor abuso parenteral que otras formas de dosificación.

Es un objeto de determinadas realizaciones de la presente invención proporcionar una forma de dosificación sólida oral que comprende un fármaco susceptible de abuso (p. ej., un analgésico opioide), que es objeto de un menor abuso intranasal que otras formas de dosificación.

15 Es un objeto adicional de determinadas realizaciones de la presente invención proporcionar una forma de dosificación sólida oral que comprende un fármaco susceptible de abuso (p. ej., un analgésico opioide), que es objeto de un menor uso indebido que otras formas de dosificación.

Es un objeto adicional de determinadas realizaciones de la presente invención proporcionar un método para tratar el dolor en pacientes humanos con una forma de dosificación sólida oral que comprende un analgésico opioide mientras se reduce el abuso potencial de la forma de dosificación.

20 Es un objeto adicional de determinadas realizaciones de la presente invención proporcionar una forma de dosificación sólida oral que comprende un fármaco susceptible de abuso (p. ej., un analgésico opioide), que es resistente a la descarga de la dosis en presencia de alcohol.

25 Es otro objeto de determinadas realizaciones de la presente invención proporcionar un método para fabricar una forma de dosificación oral de un fármaco susceptible de abuso (p. ej., un analgésico opioide) como se describe en la presente memoria.

Es otro objeto de determinadas realizaciones de la presente invención proporcionar un uso de un medicamento (p. ej., un analgésico opioide) en la fabricación de una forma de dosificación resistente a la adulteración como se describe en la presente memoria para el tratamiento de un estado de enfermedad (p. ej., dolor, diarrea o estreñimiento).

30 En otras realizaciones, la invención está dirigida a un método para preparar las formas de dosificación sólidas orales descritas en la presente memoria, p. ej., en forma de comprimido o cápsula.

En realizaciones adicionales, la presente invención está dirigida a un método para tratar una enfermedad o afección (p. ej., dolor, diarrea o estreñimiento) que comprende administrar a un paciente que lo necesita una forma de dosificación oral como se describe en la presente memoria.

Uno o más de los objetos anteriores, y otros, pueden conseguirse por la presente invención según las reivindicaciones.

35 La presente invención está dirigida así a una forma de dosificación sólida oral que comprende una pluralidad de partículas, comprendiendo cada partícula:

un núcleo que comprende un agente activo susceptible de abuso que comprende un agonista opioide; un potenciador de la disolución; y un promotor de la adhesión interno seleccionado del grupo que consiste en un material celulósico, un tensioactivo, un carbómero y una mezcla de los mismos,

40 en donde los núcleos están recubiertos con un recubrimiento de liberación controlada dispuesto en capas sobre el núcleo que comprende un material de liberación controlada y un formador de poros, en donde el material de liberación controlada es un polímero acrílico neutro,

45 en donde las partículas recubiertas están además recubiertas con un recubrimiento resistente al alcohol dispuesto en capas sobre el recubrimiento de liberación controlada, comprendiendo el recubrimiento resistente al alcohol un material resistente al alcohol y un promotor de la adhesión externo, comprendiendo el material resistente al alcohol metil celulosa, y el promotor de la adhesión externo se selecciona el grupo que consiste en un carbómero, una material celulósico, y un tensioactivo no iónico.

En la presente memoria se describen realizaciones adicionales de la invención.

50 En determinadas realizaciones, la presente invención está dirigida a un proceso para preparar una forma de dosificación sólida oral que comprende preparar una pluralidad de partículas por (i) la granulación de agonista opioide y un carbómero para formar gránulos de núcleo; (ii) el recubrimiento de los gránulos del núcleo con un polímero acrílico

neutro y un formador de poros (p. ej., lactosa) para obtener partículas de liberación controlada (p. ej., gránulos); (iii) el recubrimiento de las partículas de liberación controlada con metilcelulosa y un carbómero para obtener partículas de liberación controlada resistentes al alcohol (p. ej., gránulos); y (iv) la compresión de las partículas de liberación controlada resistentes al alcohol en un comprimido o la utilización de las partículas para rellenar una cápsula.

- 5 En determinadas realizaciones, las formas de dosificación sólidas orales descritas en la presente memoria proporcionan una liberación controlada del agente activo contenido en ellas, de manera que la forma de dosificación es adecuada para la administración en una base de una vez al día (Q.D.) o dos veces al día (B.I.D.).

10 En la descripción de la presente invención, los siguientes términos se van a usar como se indica a continuación. Tal y como se usa en la presente memoria, las formas singulares “un,” “una,” y “el/la” incluyen las referencias plurales a no ser que el contexto indique claramente otra cosa. Así, por ejemplo, la referencia a “un fármaco susceptible de abuso” incluye un único agente activo, así como una mezcla de dos o más agentes activos diferentes, y la referencia a un “agente gelificante” incluye un único agente gelificante, así como una mezcla de dos o más agentes gelificantes diferentes, y similares.

15 Tal y como se usan en la presente memoria, los términos “agente activo”, “ingrediente activo”, “agente farmacéutico” y “fármaco” se refieren a cualquier material que se pretende para producir un efecto terapéutico, profiláctico, u otro efecto pretendido, ya esté o no aprobado por una agencia gubernamental para ese propósito. Estos términos con respecto a agentes específicos incluyen todos los agentes farmacéuticamente activos, todas las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y todos los complejos, estereoisómeros, formas cristalinas, forma amorfa, cocristales, éter, ésteres, hidratos y solvatos de los mismos, y mezclas de los mismos, que producen el efecto pretendido.

Tal y como se usan en la presente memoria, los términos “terapéuticamente efectiva” se refiere a la cantidad de fármaco o a la tasa de administración del fármaco necesaria para producir un resultado terapéutico deseado.

Tal y como se usan en la presente memoria, los términos “profilácticamente efectiva” se refiere a la cantidad de fármaco o a la tasa de administración del fármaco necesaria para producir un resultado profiláctico deseado.

25 Tal y como se usa en la presente memoria, el término “estereoisómeros” es un término general para todos los isómeros de moléculas individuales que se diferencian solo 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 entre sí (diastereómeros).

30 El término “enantiómero” o “enantiomérico” se refiere a una molécula que no se puede superponer a su imagen especular y, por lo tanto, ópticamente activa, en donde el enantiómero rota el plano de la luz polarizada en una dirección en un determinado grado, y su imagen especular rota el plano de la luz polarizada en el mismo grado pero en la dirección opuesta.

El término “centro quiral” se refiere a un átomo de carbono al que están unidos cuatro grupos diferentes.

35 El término “paciente” significa un sujeto que ha presentado una manifestación clínica de un síntoma o síntomas particulares lo que sugiere la necesidad de tratamiento, que se trata preventivamente o profilácticamente para una afección, o que ha sido diagnosticado con una afección que se tiene que tratar.

40 Las “sales farmacéuticamente aceptables” incluyen, pero no están limitadas a, sales de ácidos inorgánicos, tales como hidrocloreuro, hidrobromuro, sulfato, fosfato y similares; sales de ácidos orgánicos, tales como formato, acetato, trifluoroacetato, maleato, tartrato y similares; sulfonatos, tales como metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y similares; sales de aminoácidos, tales como arginato, asparaginato, glutamato y similares; sales de metales, tales como sal de sodio, sal de potasio, sal de cesio y similares; sales de metales alcalinotérreos, tales como sal de calcio, sal de magnesio y similares; y sales de aminas orgánicas, tales como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de dicitohexilamina, sal de N,N'-dibenciletildiamina y similares.

45 El término “sujeto” es inclusivo de la definición del término “paciente” y no excluye a los individuos que son totalmente normales en todos los aspectos o respecto a una afección particular.

50 El término “ppm”, tal y como se usa en la presente memoria, significa “partes por millón”. Respecto a la 14-hidroxicodeinona, “ppm” significa partes por millón de 14-hidroxicodeinona en un producto de muestra particular. El nivel de 14-hidroxicodeinona se puede determinar por cualquier método conocido en la técnica, preferiblemente por análisis de HPLC usando detección con UV.

El término “recuperación” significa la cantidad de fármaco obtenida a partir de la disolución resultante de una forma de dosificación adulterada (p. ej., machacada y mezclada en 5 o 10 mL de disolvente) después de la aspiración con una aguja de calibre 27. En otras realizaciones, la aguja puede tener un calibre diferente, p. ej., calibre 18, calibre 22 o calibre 25.

El término “adulteración” significa una manipulación por medios mecánicos, térmicos, y/o químicos para obtener una disolución de fármaco disponible para uso ilícito. La adulteración puede ser, p. ej., mediante machacadura y mezclado posterior de la forma de dosificación con un disolvente (con o sin calor), o por disolución de una forma de dosificación intacta en un disolvente (con o sin calor).

- 5 El término “promotor de la adhesión” significa un compuesto que mantiene una interacción (p. ej., química o física) entre otros dos compuestos para mantener una característica deseada de los compuestos que interaccionan. Por ejemplo, un promotor de la adhesión de la presente invención (p. ej., carbómero, bien internamente o externamente) mantiene la interacción entre el agente activo y el material de liberación controlada, de manera que se mantiene una liberación controlada del agente activo, incluso cuando la forma de dosificación se machaca en un intento de liberar el agente activo para una liberación inmediata. En otro ejemplo, un promotor de la adhesión de la presente invención (p. ej., carbómero, bien internamente o externamente) mantiene la interacción entre el material de liberación controlada y el material resistente al alcohol, de manera que la forma de dosificación no descarga la dosis en presencia de alcohol. En cada realización, el promotor de la adhesión interno promueve la adhesión del agente activo y el material de liberación controlada.
- 10
- 15 El término “promotor de la adhesión interno” significa un compuesto que es un promotor de la adhesión y está contenido en el núcleo de las formas de dosificación descritas en la presente memoria.

El término “promotor de la adhesión externo” significa un compuesto que es un promotor de la adhesión y está contenido fuera del núcleo de las formas de dosificación descritas en la presente memoria.

#### **Descripción breve de las figuras**

- 20 La Figura 1A representa una representación gráfica de resistencia a la machacadura de una formulación sin un promotor de la adhesión.
- La Figura 1B representa una representación gráfica de resistencia a la machacadura de una formulación con HPMC como el promotor de la adhesión.
- 25 La Figura 1C representa una representación gráfica de resistencia a la machacadura de una formulación con Nonoxinol 9 como el promotor de la adhesión.
- La Figura 1D representa una representación gráfica de resistencia a la machacadura de una formulación con Carbopol® 71G como el promotor de la adhesión.
- La Figura 2 representa una representación gráfica de la disolución de las formulaciones del Ejemplo 1B en SGF.
- 30 La Figura 3A representa una representación gráfica de la disolución de la formulación del Ejemplo 1C con gránulos >600 µm en SGF.
- La Figura 3B representa una representación gráfica de la disolución de la formulación del Ejemplo 1C con gránulos <600 µm en SGF.
- La Figura 4A representa una representación gráfica de la disolución de la formulación del Ejemplo 1C con gránulos >600 µm con Carbopol® 71G en SGF.
- 35 La Figura 4B representa una representación gráfica de la disolución de la formulación del Ejemplo 1C con gránulos <600 µm con Carbopol® 71G en SGF.
- La Figura 5 es una representación gráfica de la disolución de la formulación del Ejemplo 1C con Carbopol® 71G en EtOH al 40%/SGF.
- La Figura 6 es una representación gráfica de la disolución de la formulación del Ejemplo 1D en EtOH al 40%/SGF.
- 40 La Figura 7 es una representación gráfica de la disolución de la formulación del Ejemplo 1E sin Carbopol® 71G en la capa externa en EtOH al 40%/SGF.
- La Figura 8 es una representación gráfica de la disolución de la formulación del Ejemplo 1E con Carbopol® 71G en la capa externa en EtOH al 40%/SGF.
- 45 La Figura 9 es una representación gráfica de la disolución de la formulación del Ejemplo 1E con Carbopol® 71G adicional en la capa externa en EtOH al 40%/SGF.
- La Figura 10 es una representación gráfica de la disolución de la formulación del Ejemplo 1E en SGF.
- La Figura 11 es una representación gráfica de la disolución de la formulación del Ejemplo 1E después de molienda en SGF.

La Figura 12A es una representación gráfica de la disolución de la formulación de comprimidos del Ejemplo 2 intacta y machacada y molida en SGF.

La Figura 12B es una representación gráfica de la disolución de la formulación de comprimidos del Ejemplo 2 intacta y machacada y molida en alcohol/SGF.

5 La Figura 13A es una representación gráfica de los datos de extracción del Ejemplo 3 después de 10 minutos.

La Figura 13B es una representación gráfica de los datos de extracción del Ejemplo 3 después de 60 minutos.

La Figura 14 es una representación gráfica de los datos de jeringabilidad del Ejemplo 3.

La Figura 15A es una representación gráfica de la disolución de la formulación de comprimidos y gránulos del Ejemplo 4A, molida e intacta en SGF.

10 La Figura 15B es una representación gráfica de la disolución de la formulación de comprimidos del Ejemplo 4A, molida e intacta en alcohol/SGF.

La Figura 16 es una representación gráfica de la disolución de la formulación de comprimidos y gránulos del Ejemplo 4B, molida e intacta en SGF.

15 La Figura 17 es una representación gráfica de la disolución de la formulación de gránulos del Ejemplo 4C, molida e intacta en SGF.

La Figura 18A es una representación gráfica de los datos de jeringabilidad del Ejemplo 5A.

La Figura 18B es una representación gráfica de los datos de extracción en un volumen pequeño del Ejemplo 5A.

La Figura 19A es una representación gráfica de los datos de jeringabilidad del Ejemplo 5B.

La Figura 19B es una representación gráfica de los datos de extracción con un volumen pequeño del Ejemplo 5B.

20 La Figura 20A es una representación gráfica de los datos de jeringabilidad del Ejemplo 5C.

La Figura 20B es una representación gráfica de los datos de extracción con un volumen pequeño del Ejemplo 5C.

La Figura 21 es una representación gráfica de la disolución de la formulación del Ejemplo 6A en SGF.

La Figura 22 es una representación gráfica de la disolución de la formulación del Ejemplo 6B, molida, machacada o intacta en SGF.

25 La Figura 23 es una representación gráfica de la disolución de la formulación del Ejemplo 6C, molida, machacada o intacta en SGF.

La Figura 24A es una representación gráfica de los datos de jeringabilidad del Ejemplo 6D.

La Figura 24B es una representación gráfica de los datos de extracción con un volumen pequeño del Ejemplo 6D.

La Figura 25 es una representación gráfica de la disolución en SGF de la formulación del Ejemplo 7 intacta y molida

30 **Descripción detallada**

Las formas de dosificación de liberación controlada juegan un papel vital en la gestión de las afecciones tanto agudas como crónicas (p. ej., gestión del dolor con analgésicos opioides). Por lo tanto, es importante proporcionar una forma de dosificación de liberación controlada resistente a la adulteración de un fármaco susceptible de abuso que pueda utilizarse para proporcionar niveles plasmáticos efectivos a un paciente según un perfil de liberación pretendido, mientras no es susceptible de descarga de la dosis significativa cuando la forma de dosificación se machaca, muele o adultera con otros medios en un intento de liberar el agente activo contenido en ella para uso ilícito.

35 En determinadas realizaciones, las formas de dosificación contenidas en la presente memoria proporcionan una disolución in-vitro del agente activo contenido en ellas indicativa de un perfil de liberación controlada, de manera que se puede administrar en una base de una vez al día o dos veces al día. Mediante la presente invención, cuando la forma de dosificación se machaca según los métodos descritos en la presente memoria, el perfil de disolución in-vitro se mantiene, disminuye o no se incrementa significativamente (p. ej., un incremento no mayor del 30% a 1 hora), de manera que la administración de una forma de dosificación machacada no proporcionará probablemente un efecto eufórico mayor que la administración de una forma de dosificación intacta.

45 En determinadas realizaciones, las formas de dosificación contenidas en la presente memoria proporcionan una disolución in-vitro del agente activo contenido en ellas indicativa de un perfil de liberación controlada y cuando la forma de dosificación se somete a disolución en un disolvente que contiene alcohol (p. ej., SGF con EtOH al 40%) según los

métodos descritos en la presente memoria, el perfil de disolución in-vitro se mantiene, disminuye o no se incrementa significativamente (p. ej., un incremento no mayor del 20% a 1 hora), de manera que la administración de una forma de dosificación con alcohol no descargará la dosis y no proporcionará probablemente un efecto eufórico mayor que la administración de una forma de dosificación intacta. Este atributo también impide la adulteración de la forma de dosificación por disolución en un disolvente que contiene alcohol en un intento de liberar el agente activo contenido en ella para uso ilícito.

La forma de dosificación sólida oral de la presente invención comprende una pluralidad de partículas, comprendiendo cada partícula (i) un núcleo que comprende un agente activo susceptible de abuso (p. ej., un agonista opiode) y (ii) un recubrimiento de liberación controlada que comprende un material de liberación controlada dispuesto en capas sobre el núcleo. El núcleo comprende además un promotor de la adhesión interno para estimular la adhesión del agente activo y el material de liberación controlada, de manera que se proporciona o se mantiene un perfil de liberación controlada cuando la forma de dosificación se administra intacta y/o el perfil de disolución se mantiene o no cambia significativamente cuando la forma de dosificación se adultera en un intento de liberar el agente activo contenido en ella para uso ilícito.

El núcleo de las partículas también contiene un potenciador de la disolución para equilibrar la liberación controlada proporcionada por el material de liberación controlada, de manera que se libere suficiente agente activo de la forma de dosificación para proporcionar un perfil de liberación y respuesta farmacodinámica deseados.

El recubrimiento de liberación controlada de las partículas incluye un formador de poros, que también puede actuar para potenciar la liberación del agente activo contenido en ella, de manera que se libere suficiente agente activo de la forma de dosificación para proporcionar un perfil de liberación y respuesta farmacodinámica deseados.

En realizaciones que son resistentes a la disolución en disolventes que contienen alcohol, dicha resistencia puede proporcionarse por un material resistente al alcohol utilizado para recubrir el material de liberación controlada. El recubrimiento resistente al alcohol comprende además un promotor de la adhesión externo para proporcionar o potenciar la adhesión del material resistente al alcohol y el material de liberación controlada con el fin de obtener, potenciar o mantener las características de resistencia al alcohol de la forma de dosificación.

En determinadas realizaciones, el material de liberación controlada es un polímero que puede modificar la tasa de liberación del agente activo contenido en él. Los ejemplos de polímeros que pueden utilizarse para modificar la liberación del agente activo incluyen polímeros celulósicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo, pero no limitado a, alquil celulosas, 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, propionatos de acetato de celulosa, butiratos de acetato de celulosa y mezclas de los mismos.

En otras realizaciones de la presente invención, el polímero de liberación controlada es un polímero acrílico farmacéuticamente aceptable seleccionado, sin limitación, de copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de alquilamida de ácido metacrílico, poli(metacrilato de metilo), poli(ácido metacrílico) (anhídrido), metacrilato de metilo, polimetacrilato, poli(metacrilato de metilo), copolímero de poli(metacrilato de metilo), poli(acrilamida), copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(anhídrido de ácido metacrílico), copolímeros de metacrilato de glicidilo, 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 o Eudragit® NM 30 D), que también puede proporcionar características de resistencia a la machacadura a las partículas individuales. Sin embargo, cuando las partículas son resistentes a la machacadura y se comprimen en un comprimido, el comprimido se rompe, en donde el comprimido se somete a una fuerza típica usada en la adulteración. En determinadas realizaciones, el comprimido tiene una resistencia a la rotura de menos de aproximadamente 400N, menos de aproximadamente 350N, menos de aproximadamente 300N o menos de aproximadamente 250N.

El promotor de la adhesión interno puede seleccionarse del grupo que consiste en un material celulósico, un tensioactivo, un carbómero y una mezcla de los mismos. En determinadas realizaciones, el material celulósico usado como un promotor de adhesión interno es hidroxipropilmetilcelulosa. En determinadas realizaciones, el tensioactivo usado como un promotor de adhesión interno es un tensioactivo no iónico, tal como nonoxinol (p. ej., nonoxinol-9) o un éster de sorbitán (p. ej., Span® 20) y una mezcla de los mismos.

En una realización particular, el promotor de la adhesión interno es un polímero aniónico, tal como un ácido poliacrílico. El ácido poliacrílico puede ser un homopolímero y puede estar reticulado opcionalmente con un agente de reticulación (referido como un carbómero). El agente de reticulación puede ser un polialcohol alil éter, tal como un alil éter de pentaeritritol, un alil éter de sacarosa, un alil éter de propileno o una mezcla de los mismos.

El potenciador de la disolución puede ser un polímero celulósico farmacéuticamente aceptable, incluyendo, pero no limitado a, alquil celulosas, 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, propionatos de acetato de celulosa, butiratos de acetato de celulosa y mezclas de

los mismos. En una realización particular, el potenciador de la disolución es metilcelulosa. El potenciador de la disolución también puede ser un azúcar (p. ej., lactosa o manitol), un almidón (p. ej., glicolato sódico de almidón) o un polímero (p. ej., crospovidona).

5 El formador de poros puede ser un material soluble en agua que potencia la liberación creando canales o vías de paso en el recubrimiento de liberación controlada, o debilitando de otra forma la integridad del recubrimiento después de la exposición a un fluido ambiental. El formador de poros puede ser un polisacárido, tal como lactosa, sacarosa, dextrosa, manitol, d-manitol, monohidrato de alfa-d-lactosa, glucosa o mezcla de los mismos, un material celulósico, tal como celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa o una mezcla de los mismos, o un material, tal como polivinil alcohol. El formador de poros también puede ser un polímero soluble en agua, tal como polietileno glicol, povidona, poloxámero y combinaciones de los mismos. El formador de poros también puede ser un disolvente orgánico, tal como propileno glicol. Otros materiales que pueden ser formadores de poros incluyen osmoagentes o agentes osmóticos, tales como compuestos orgánicos e inorgánicos. Dichos agentes pueden incluir sales, ácidos, bases, agentes quelantes, cloruro de sodio, sulfato de calcio, fosfato de calcio, cloruro de litio, cloruro de magnesio, sulfato de magnesio, sulfato de litio, cloruro de potasio, sulfato de sodio, bicarbonato de calcio, sulfato de sodio, lactato de calcio, urea, ácido tartárico, rafinosa, y combinaciones de los mismos.

Más específicamente, el formador de poros puede ser una sal que es soluble en agua y farmacéuticamente aceptable. Los cationes de estas sales pueden ser metales alcalinos, tales como sodio y potasio, metales alcalinotérreos, tales como magnesio, calcio y bario, u otros cationes, tales como amonio, férrico, etc. Los aniones pueden incluir ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido 2,2-dicloroacético, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido 2-oxoglutarico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido 4-aminosalicílico, ácido acético, ácido adipico, ácido ascórbico (L), ácido aspártico (L), ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido canfórico (+), ácido canfor-10-sulfónico (+), ácido cáprico (ácido decanoico), ácido caproico (ácido hexanoico), ácido caprílico (ácido octanoico), ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico (D), ácido glucónico (D), ácido glucurónico (D), ácido glutámico, ácido glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido isobutírico, ácido láctico (DL), ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico (-L), ácido malónico, ácido mandélico (DL), ácido metanosulfónico, ácido naftalen-1,5-disulfónico, ácido naftalen-2-sulfónico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido propiónico, ácido piroglutámico (-L), ácido salicílico, ácido sebáico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico (+L), ácido tiocianico, ácido toluenosulfónico (p) y ácido undecilénico.

El material resistente al alcohol utilizado en la presente invención puede ser cualquier material farmacéuticamente aceptable que sea capaz de proporcionar resistencia a la disolución en un disolvente que contiene alcohol. El material resistente al alcohol puede ser una alquilcelulosa, tal como metilcelulosa.

35 El promotor de la adhesión externo puede seleccionarse del grupo que consiste en un material celulósico, un tensioactivo, un carbómero y una mezcla de los mismos. El promotor de la adhesión externo puede ser el mismo o diferente del promotor de la adhesión interno. En determinadas realizaciones, el material celulósico usado como un promotor de la adhesión externo es hidroxipropilmetilcelulosa. En determinadas realizaciones, el tensioactivo usado como un promotor de la adhesión externo es un tensioactivo no iónico, tal como nonoxinol (p. ej., nonoxinol-9) o un éster de sorbitán (p. ej., Span® 20) y una mezcla de los mismos.

40 En una realización particular, el promotor de la adhesión externo es un polímero aniónico, tal como un ácido poliacrílico. El ácido poliacrílico puede ser un homopolímero y puede estar reticulado opcionalmente con un agente de reticulación (un carbómero). El agente de reticulación puede ser un polialcohol alil éter, tal como un alil éter pentaeritritol, un alil éter de sacarosa, un alil éter de propileno o una mezcla de los mismos.

45 Una dosis unitaria de una pluralidad de partículas de la presente invención se puede administrar en cualquier forma adecuada, p. ej., en una cápsula (p. ej., una cápsula de gelatina), puede estar contenida en un papel polvo, o comprimida en un comprimido.

50 Las formas de dosificación de la presente invención se pueden preparar mezclando el agente activo y el promotor de la adhesión conjuntamente para formar una pluralidad de núcleos. Los núcleos se pueden preparar granulando los materiales para formar gránulos de núcleo, por compresión de una mezcla de los componentes, o formando capas de los componentes sobre una sustancia inerte, tal como perlas de azúcar.

Los gránulos del núcleo se recubren entonces con el material de liberación controlada y el formador de poros opcional para obtener partículas de liberación controlada. Este proceso puede incluir recubrir por pulverización las partículas del núcleo (p. ej., gránulos del núcleo) con el material de liberación controlada y el formador de poros opcional o granular las partículas del núcleo con el material de liberación controlada y el formador de poros opcional.

55 Las partículas de liberación controlada se recubren entonces con el material resistente al alcohol para obtener partículas de liberación controlada resistentes al alcohol. Este proceso puede incluir recubrir por pulverización las partículas de liberación controlada (p. ej., gránulos de liberación controlada) con el material resistente al alcohol y el



promotor de la adhesión externo opcional o granular las partículas de liberación controlada con el material resistente al alcohol y el promotor de la adhesión externo opcional.

Las partículas de liberación controlada resistentes a alcohol pueden introducirse entonces en una cápsula farmacéuticamente aceptable o comprimirse en un comprimido.

- 5 En determinadas realizaciones, la relación en peso del agente activo respecto al material de liberación controlada es de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:100; de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:50; de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:75 o de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:30.

10 En determinadas realizaciones, las partículas pueden tener un diámetro medio de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 2 mm; de aproximadamente 0,2 mm a aproximadamente 1 mm; o de aproximadamente 0,3 mm a aproximadamente 0,8 mm.

15 En determinadas realizaciones, la forma de dosificación sólida oral de la presente invención comprende de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 80% (p/p) de agente activo; de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 60% (p/p) de agente activo; de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 40% (p/p) de agente activo; de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 30% (p/p) de agente activo; de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 20% (p/p) de agente activo; de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 10% (p/p) de agente activo o de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 5% de agente activo.

20 En determinadas realizaciones, la forma de dosificación sólida oral de la presente invención comprende de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 90% (p/p) de material de liberación controlada; de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 75% (p/p) de material de liberación controlada; o de aproximadamente el 40% a aproximadamente el 60% (p/p) de material de liberación controlada.

En determinadas realizaciones, la forma de dosificación sólida oral de la presente invención comprende de aproximadamente el 0,05% a aproximadamente el 10% (p/p) de promotor de la adhesión interno; de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 5% (p/p) de promotor de la adhesión interno; o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 3% (p/p) de promotor de la adhesión interno.

25 En determinadas realizaciones, la forma de dosificación sólida oral de la presente invención comprende de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 40% (p/p) de potenciador de la disolución; de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 30% (p/p) de potenciador de la disolución; o de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 20% (p/p) de potenciador de la disolución.

30 En determinadas realizaciones, la forma de dosificación sólida oral de la presente invención comprende de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 25% (p/p) de formador de poros; de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 15% (p/p) de formador de poros; o de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 10% (p/p) de formador de poros.

35 En determinadas realizaciones, la forma de dosificación sólida oral de la presente invención comprende de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 50% (p/p) de material resistente al alcohol; de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 40% (p/p) de material resistente al alcohol; o de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 30% (p/p) de material resistente al alcohol.

40 En determinadas realizaciones, la forma de dosificación sólida oral de la presente invención comprende de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 15% (p/p) de promotor de la adhesión externo; de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 10% (p/p) de promotor de la adhesión externo; o de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 8% (p/p) de promotor de la adhesión externo.

45 En determinadas realizaciones, la forma de dosificación sólida oral de la presente invención proporciona una tasa de liberación de disolución in-vitro del agente activo, cuando se mide por el Método de Paletas de Tipo 2 USP a 50 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado (SGF) sin enzimas a 37 °C, de al menos aproximadamente el 15% en peso del agente activo liberado en 1 hora, de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 65% en peso del agente activo liberado en 2 horas, de aproximadamente el 45% a aproximadamente el 85% en peso del agente activo liberado en 4 horas, y al menos aproximadamente el 60% en peso del agente activo liberado en 8 horas.

50 En determinadas realizaciones, la forma de dosificación sólida oral de la presente invención proporciona una tasa de liberación de disolución in-vitro del agente activo, cuando se mide por el Método de Paletas de Tipo 2 USP a 50 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado (SGF) sin enzimas a 37 °C, de al menos aproximadamente el 20% en peso del agente activo liberado en 4 horas, de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 65% en peso del agente activo liberado en 8 horas, de aproximadamente el 45% a aproximadamente el 85% en peso del agente activo liberado en 12 horas, y al menos aproximadamente el 80% en peso del agente activo liberado en 24 horas.

55 En determinadas realizaciones, la cantidad de agente activo liberado de las formas de dosificación de la presente invención en 0,5 horas, 1 hora, 2 horas y/o 4 horas, cuando se mide en un Método de Paletas de Tipo 2 USP a 50 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado (SGF) sin enzimas con etanol al 40% a 37 °C, está en el 30% (mayor o menor)



liberado de una forma de dosificación intacta en el mismo periodo de tiempo cuando se mide en un Método de Paletas de Tipo 2 USP a 50 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) con etanol al 0% a 37 °C.

5 Las formas de dosificación de la presente invención pueden incluir excipientes adicionales con el fin, p. ej., de ayudar en la fabricación, proporcionar resistencia adicional a la adulteración, modificar adicionalmente la tasa de liberación, o modificar adicionalmente la resistencia al alcohol.

Los excipientes adicionales pueden incluir al menos un excipiente seleccionado del grupo que consiste en agentes de volumen o rellenos, plastificantes, estabilizantes, diluyentes, lubricantes, disgregantes, aglutinantes, auxiliares de la granulación, colorantes, saporíferos, antioxidantes, y deslizantes.

10 Los antioxidantes adecuados incluyen ácidos orgánicos, ácidos carboxílicos, sales de ácido de aminoácidos, metabisulfito de sodio, ácidos ascórbico y sus derivados, ácido málico, ácido isoascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, sulfito de sodio, bisulfato de sodio, tocoferol, derivados solubles en agua y grasa del tocoferol, sulfitos, bisulfitos y sulfitos de hidrógeno, hidroxianisol butilado (BHA) o hidroxitolueno butilado (BHT), 2,6-di-t-butil-alfa-dimetilamino-p-cresol, t-butilhidroquinona, di-t-amilhidroquinona, di-t-butilhidroquinona, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol, pirocatecol, pirogalol, galato de propilo, y ácido nordihidroguaiarético, ácidos fosfóricos, ácidos sórbico y benzoico, 15 ésteres, derivados y compuestos isoméricos, vitamina E, palmitato de ascorbilo, ácido etilendiaminotetraacético, cisteína, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos. Las combinaciones específicas de antioxidantes incluyen BHT y BHA; BHA y galato de propilo; BHT, BHA y metabisulfito de sodio; BHA y ácido cítrico; vitamina E y palmitato de ascorbilo; y BHA, BHT y ácido etilendiaminotetraacético.

20 El fármaco susceptible de abuso puede mezclarse en seco con el promotor de la adhesión interno y cualesquiera excipientes adicionales antes de ser conformado en partículas del núcleo. En determinadas realizaciones, los materiales pueden granularse en húmedo, secarse y opcionalmente molerse para preparar las partículas del núcleo.

25 En determinadas realizaciones, el material de liberación controlada puede incluirse en las partículas del núcleo además de la matriz o recubrimiento de liberación controlada. La matriz o recubrimiento de liberación controlada puede incluir uno o más materiales de liberación controlada y formador de poros opcional y puede mezclarse con, granularse con o ponerse en capas sobre las partículas del núcleo para conseguir una ganancia de peso, p. ej., de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 500%, de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 400%, o de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 300% (p/p).

30 Las formas de dosificación también pueden incluir un recubrimiento para mejorar la apariencia cosmética y/o para reducir la adherencia. Los ejemplos de materiales que se van a utilizar como un recubrimiento en forma de película incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, polivinil alcohol, lactosa, y mezcla de los mismos. El recubrimiento en forma de película puede ser: (i) un recubrimiento externo que recubre directamente una forma de dosificación (p. ej., un comprimido comprimido o una partícula individual), o (ii) un recubrimiento intermedio entre el núcleo y la matriz o recubrimiento de liberación controlada y/o la matriz o recubrimiento de liberación controlada y la matriz o recubrimiento resistente a alcohol.

35 En determinadas realizaciones, la pluralidad de partículas puede combinarse con excipientes adicionales antes de ser comprimidas en un comprimido. Dichos excipientes adicionales pueden ser disgregantes, rellenos, auxiliares de flujo, lubricantes y agentes gelificantes. El agente gelificante puede estar en una cantidad para ser un agente aversivo mediante la formación de una disolución viscosa después de la introducción con una pequeña cantidad de un disolvente. La viscosidad resultante dificultaría la capacidad de administrar el agente activo contenido en esta por la 40 ruta parenteral o nasal.

El disgregante puede ser un agente tal como, p. ej., polivinilpirrolidona, glicolato sódico de almidón, croscarmelosa de sodio, o una mezcla de los mismos. El relleno o diluyente puede ser un agente tal como, p. ej., lactosa, dextrosa, manitol, celulosa microcristalina, o una mezcla de los mismos.

45 El agente gelificante utilizado en determinadas realizaciones de la presente invención puede seleccionarse de azúcares, alcoholes derivados de azúcar (p. ej., manitol, sorbitol, y similares), almidón y derivados de almidón, derivados de celulosa (p. ej., celulosa microcristalina, carboximetil celulosa de sodio, metilcelulosa, etil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, e hidroxipropil metilcelulosa), atapulgitas, bentonitas, dextrinas, alginatos, carragenano, gomas (p. ej., goma de tragacanto, goma arábiga, goma guar, y goma de xantano), pectina, gelatina, caolín, lecitina, silicato de magnesio y aluminio, polivinilpirrolidona, polietilen glicol, óxido de polietileno, polivinil alcohol, dióxido de silicio, curdlano, furcellarano, polvo de clara de huevo, lacto albúmina, proteína de soja, quitosán, 50 tensioactivos, sistemas mistos 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 sustancias de pectina incluyen pectatos purificados o aislados y pectina natural cruda de fuentes tales como manzana, cítricos o residuos de remolacha azucarera que se han sometido, cuando es necesario, a esterificación o desesterificación (p. ej., por álcali o enzimas). Las pectinas 55 también pueden derivar de frutos cítricos tales como lima, limón, pomelo, y naranja. En realizaciones particulares, el agente gelificante puede seleccionarse del grupo que consiste en almidón pregelatinizado (p. ej., Swelstar® de Asahi

Kasei), hidroxietilcelulosa (p. ej., Natrosol® de Ashland Inc.), goma guar (p. ej., Supercol® de Ashland Inc.), goma de xantano, alginato, carragenano, óxido de polietileno y una mezcla de los mismos.

Además de los agentes gelificantes, las formas de dosificación de la presente invención pueden incluir otros agentes aversivos para impedir adicionalmente el uso ilícito del fármaco contenido en ellas. Estos otros agentes aversivos pueden ser, p. ej., un emético, un antagonista, un agente de sabor amargo, un irritante, o una mezcla de los mismos. Pueden incorporarse en las partículas, o añadirse separadamente en una cápsula o como excipientes de adicionales en la formación de comprimidos.

El emético puede seleccionarse, p. ej., del grupo que consiste en metil cefaelina, cefaelina, hidrocloreto de emetina, psicotrina, O-metilpsicotrina, emetamina, ipecamina, hidro-ipecamina, ácido ipecacúnicico y mezclas de los mismos. En realizaciones particulares, el emético es ipecac.

El antagonista puede seleccionarse, p. ej., del grupo que consiste en naltrexona, naloxona, nalmefeno, ciclazacina, levalorfán, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos.

El agente de sabor amargo puede seleccionarse, p. ej., del grupo que consiste en aceites de sabor, aromáticos saporíferos, oleoresinas, extractos de plantas, extractos de hojas, extractos de flores, extractos de frutos, derivados de sacarosa, derivados de clorosacarosa, sulfato de quinina, benzoato de denatonio y mezclas de los mismos. En determinadas realizaciones, el agente de sabor amargo es aceite de hierbabuena, aceite de menta, aceite de eucalipto, aceite de nuez moscada, pimienta de Jamaica, macis, aceite de almendras amargas, mentol o una mezcla de los mismos. En otras realizaciones, el agente de sabor amargo extraído de un fruto se selecciona del grupo que consiste en limón, naranja, lima, pomelo, y mezclas de los mismos. En una realización particular, el agente de sabor amargo es benzoato de denatonio.

El irritante puede seleccionarse, p. ej., de un tensioactivo, capsaicina o un análogo de capsaicina. El análogo de capsaicina puede seleccionarse del grupo que consiste en resiniferatoxina, tinitoxina, heptanoilisobutilamida, guaiacilamida de heptanoilo, una isobutilamida, una guaiacilamida, dihidrocapsaicina, octiléster de homovanililo, vanillilamida de nonanoilo, y mezclas de los mismos.

El tensioactivo puede seleccionarse del grupo que consiste en poloxámero, un monoéster de sorbitán, un monooleato de glicerilo, lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos.

El tensioactivo puede incluirse en la forma de dosificación en una cantidad, p. ej., de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 25% (p/p) de la forma de dosificación; de aproximadamente el 4% a aproximadamente el 15% (p/p) de la forma de dosificación; de aproximadamente el 2,5% a aproximadamente el 10% (p/p) de la forma de dosificación o de aproximadamente el 8% a aproximadamente el 12% (p/p) de la forma de dosificación.

En las realizaciones que usan agentes gelificantes, las formas de dosificación sólidas orales de la presente invención cuando se mezclan o se machacan y se mezclan (con o sin calor) con de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 ml de agua destilada, proporciona una viscosidad que evita o reduce la capacidad del fármaco de ser tomado en una jeringa, o absorbido sistémicamente cuando se intenta la administración parenteral o nasal.

En determinadas realizaciones, la viscosidad después de la adulteración con de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 ml de agua destilada es al menos aproximadamente 10 cP, al menos aproximadamente 50 cP, al menos aproximadamente 100 cP, al menos aproximadamente 500 cP o al menos aproximadamente 1.000 cP.

En determinadas realizaciones, la viscosidad después de la adulteración con de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 ml de agua destilada es de aproximadamente 50 cP a aproximadamente 100.000 cP; de aproximadamente 75 cP a aproximadamente 50.000 cP; de aproximadamente 100 cP a aproximadamente 25.000 cP; de aproximadamente 150 cP a aproximadamente 10.000 cP; de aproximadamente 200 cP a aproximadamente 5.000 cP; o de aproximadamente 250 cP a aproximadamente 1.000 cP.

En determinadas realizaciones, la recuperación del fármaco es, p. ej., menos de aproximadamente el 50%, menos de aproximadamente el 40%, menos de aproximadamente el 30%, menos de aproximadamente el 20%, menos de aproximadamente el 10%, menos de aproximadamente el 8%, menos de aproximadamente 6%, menos de aproximadamente el 4%, menos de aproximadamente el 2%, menos de aproximadamente el 1%, menos de aproximadamente el 0,8%, menos de aproximadamente el 0,6%, menos de aproximadamente el 0,4%, o menos de aproximadamente el 0,2%, sobre la base de un ensayo de jeringabilidad, mediante el cual la forma de dosificación se mezcla o se machaca y se mezcla con 5 o 10 mL de disolvente y la disolución resultante se aspira con una aguja de calibre 18, 22, 25 o 27.

El disolvente utilizado en el ensayo de jeringabilidad puede ser, p. ej., agua del grifo, agua destilada, disolución salina estéril, vinagre o etanol al 40%. También, durante el ensayo de jeringabilidad, el disolvente (antes o después de mezclarlo con la forma de dosificación) puede someterse a calor de cualquier fuente tal como, p. ej., por el uso de un mechero de butano.

5 En determinadas realizaciones de la presente invención, la recuperación del fármaco es, p. ej., menos de aproximadamente el 10%, menos de aproximadamente el 8%, menos de aproximadamente 6%, menos de aproximadamente el 4%, menos de aproximadamente el 2%, menos de aproximadamente el 1%, menos de aproximadamente el 0,8%, menos de aproximadamente el 0,6%, menos de aproximadamente el 0,4%, o menos de aproximadamente el 0,2%, sobre la base de ensayos de jeringabilidad tanto calentados como no calentados, mediante los cuales la forma de dosificación se mezcla o se machaca y se mezcla con 5 o 10 mL de disolvente y la disolución resultante se aspira con una aguja de calibre 18, 22, 25 o 27.

10 En determinadas realizaciones, la relación de la extracción de un ensayo de jeringabilidad no calentado a un ensayo de jeringabilidad calentado es de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 5:1; de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 4:1; de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 3:1; de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 2:1; de aproximadamente 1:1,5 a aproximadamente 1,5:1; de aproximadamente 1:1,3 a aproximadamente 1,3:1 o de aproximadamente 1:1,1 a aproximadamente 1,1:1.

15 En determinadas realizaciones de la presente invención, la recuperación del fármaco de una extracción con un volumen pequeño a los 10 minutos y/o 60 minutos es, p. ej., menos de aproximadamente el 90%, menos de aproximadamente el 80%, menos de aproximadamente el 70%, menos de aproximadamente el 60%, menos de aproximadamente el 50%, menos de aproximadamente el 40%, menos de aproximadamente el 30%, menos de aproximadamente el 20%, menos de aproximadamente el 10%, menos de aproximadamente el 8%, menos de aproximadamente el 6%, menos de aproximadamente el 4%, menos de aproximadamente el 2%, menos de aproximadamente el 1%, menos de aproximadamente el 0,8%, menos de aproximadamente el 0,6%, menos de aproximadamente el 0,4%, o menos de aproximadamente el 0,2%, sobre la base de ensayos de extracción tanto calentados como no calentados, mediante los cuales la forma de dosificación se mezcla o se machaca y se mezcla con 30 mL de un disolvente. La extracción con un volumen pequeño puede medirse, p. ej., por los procedimientos del Ejemplo 3.

25 En determinadas realizaciones, la tasa de extracción de un ensayo de extracción con un volumen pequeño no calentado a los 10 minutos y/o 60 minutos respecto a un ensayo de extracción calentado correspondiente es de aproximadamente 1:50 a aproximadamente 50:1; de aproximadamente 1:40 a aproximadamente 40:1; de aproximadamente 1:30 a aproximadamente 30:1; de aproximadamente 1:20 a aproximadamente 20:1; de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 10:1; de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 5:1; de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 4:1; de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 3:1; de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 2:1; de aproximadamente 1:1,5 a aproximadamente 1,5:1; de aproximadamente 1:1,3 a aproximadamente 1,3:1 o de aproximadamente 1:1,1 a aproximadamente 1,1:1.

#### Agentes activos

35 En determinadas realizaciones, cualquiera de los siguientes agentes activos puede usarse generalmente en la forma de dosificación sólida oral de la presente invención: inhibidores de ACE, hormonas adenohipofíseas, agentes de bloqueo de neuronas adrenérgicas, esteroides adrenocorticales, inhibidores de la biosíntesis de esteroides adrenocorticales, agonistas alfa-adrenérgicos, antagonistas alfa-adrenérgicos, agonistas selectivos alfa-dos-adrenérgicos, analgésicos, antipiréticos, agentes antiinflamatorios, andrógenos, anestésicos locales y generales, agentes antiadictivos, antiandrógenos, agentes antiarrítmicos, agentes antiasmáticos, agentes anticolinérgicos, agentes anticolinesterasa, anticoagulantes, agentes anti diabéticos, agentes antidiarreicos, antidiuréticos, agentes antieméticos, agentes procinéticos, agentes antiepilépticos, antiestrógenos, agentes antifúngicos, agentes antihipertensores, agentes antimicrobianos, agentes antimigraña, agentes antimuscarínicos, agentes antineoplásicos, agentes antiparasitarios, agentes antiparkinsonianos, agentes antiplaquetarios, antiprogestinas, agentes antiesquizofrenia, agentes antitiroideos, antitusivos, agentes antivirales, antidepresivos atípicos, azaespirodecanodionas, barbituratos, benzodiazepinas, benzotiadiazidas, agonistas beta-adrenérgicos, antagonistas beta-adrenérgicos, antagonistas selectivos beta-uno-adrenérgicos, agonistas selectivos beta-dos-adrenérgicos, sales biliares, agentes que afectan el volumen y composición de los fluidos corporales, butirofenonas, agentes que afectan la calcificación, bloqueantes de los canales de calcio, fármacos cardiovasculares, cannabinoides, catecolaminas y fármacos simpatomiméticos, agonistas colinérgicos, reactivadores de la colinesterasa, agentes contraceptivos, agentes dermatológicos, difenilbutilpiperidinas, diuréticos, alcaloides de ergot, estrógenos, agentes bloqueantes gangliónicos, agentes estimulantes gangliónicos, hidantoínas, agentes para el control de la acidez gástrica y el tratamiento de úlceras pépticas, agentes hematopoyéticos, histaminas, antagonistas de histamina, hormonas, antagonistas de 5-hidroxitriptamina, fármacos para el tratamiento de hiperlipoproteinemia, hipnóticos, sedantes, agentes inmunosupresores, laxantes, metilxantinas, inhibidores de la moncamina oxidasa, agentes bloqueantes neuromusculares, nitratos orgánicos, agonistas opioideos, antagonistas opioideos, enzimas pancreáticas, fenotiazinas, progestinas, prostaglandinas, agentes para el tratamiento de trastornos psiquiátricos, psicótropos, retinoides, bloqueantes del canal de sodio, agentes para la espasticidad y los espasmos musculares agudos, succinimidias, testosteronas, tioxantinas, agentes trombolíticos, agentes tiroideos, antidepresivos tricíclicos, inhibidores del transporte tubular de compuestos orgánicos, fármacos que afectan la motilidad uterina, vasodilatadores, vitaminas, y mezclas de los mismos.

60 En la presente invención, el agente activo es un fármaco susceptible de abuso que comprende un agonista opioide. En dichas realizaciones, el agonista opioide se selecciona del grupo que consiste en alfentanilo, alilprodina,

alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bectramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopona, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papavereto, pentazocina, fenadoxona, fenomorfan, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, proheptazina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanilo, tilidina, tramadol, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos. En determinadas realizaciones, el agonista opioide se selecciona del grupo que consiste en codeína, fentanilo, hidromorfona, hidrocodona, oxicodona, dihidrocodeína, dihidromorfina, morfina, tapentadol, tramadol, oximorfona, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos.

En determinadas realizaciones, el agonista opioide es oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p. ej., hidrocloruro de oxicodona) en una cantidad, p. ej., de aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 320 mg, o en una cantidad de aproximadamente 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg, 120 mg, 160 mg o 320 mg.

En determinadas realizaciones de la presente invención, en donde el agente activo es hidrocloruro de oxicodona, el hidrocloruro de oxicodona tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona de menos de aproximadamente 25 ppm, menos de aproximadamente 15 ppm, menos de aproximadamente 10 ppm, menos de aproximadamente 5 ppm, menos de aproximadamente 2 ppm, menos de aproximadamente 1 ppm, menos de aproximadamente 0,5 ppm o menos de aproximadamente 0,25 ppm.

Los documentos WO 2005/097801 A1, Pat. de EE.UU. No. 7.129.248 B2 y US 2006/0173029 A1, describen un proceso para preparar hidrocloruro de oxicodona que tiene niveles reducidos de 14-hidroxicodeinona.

En determinadas realizaciones, el agonista opioide es morfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p. ej., sulfato de morfina) en una cantidad, p. ej., de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 200 mg, o en una cantidad de aproximadamente 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 80 mg, 100 mg, 120 mg, 150 mg o 200 mg.

En las realizaciones en las que el analgésico opioide comprende hidrocodona, las formas de dosificación pueden incluir dosis de analgésico de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 50 mg de bitartrato de hidrocodona. En las realizaciones en las que el analgésico opioide comprende hidromorfona, la forma de dosificación puede incluir de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 64 mg de hidrocloruro de hidromorfona.

Las formas de dosificación sólidas orales de la presente invención pueden proporcionar una liberación controlada del agente activo. Determinadas realizaciones también pueden proporcionar una primera parte del agente activo para liberación inmediata y una segunda parte del agente activo para liberación controlada. Por ejemplo, una parte de liberación inmediata del fármaco puede ponerse en capas sobre las partículas de la forma de dosificación o puede incluirse en excipientes de comprimido adicionales de los que están embebidos las partículas.

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

En determinadas realizaciones, la forma de dosificación sólida oral de la presente invención comprende un agente activo que es un analgésico no opioide. En dichas realizaciones, el analgésico no opioide es un agente antiinflamatorio no esteroideo seleccionado del grupo que consiste en aspirina, celecoxib, ibuprofeno, diclofenac, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, quetoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pramoprofeno, muroprofeno, trioxaprofeno, suprofeno, 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, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y 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, barbituratos o anfetaminas, sus antagonistas, o combinaciones de los mismos.

Las benzodiazepinas que se van a usar en la presente invención pueden seleccionarse de alprazolam, bromazepam, clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, halazepam, quetazolam, lorazepam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, temazepam, triazolam, y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos. Los antagonistas de benzodiazepina que pueden usarse en la presente invención incluyen, pero no están limitados a, flumazenil y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables.

5 Los barbituratos que se van a usar en la presente invención incluyen, pero no están limitados a, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butalbital, metohexital, mefobarbital, metarbital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables mezclas de los mismos. Los antagonistas de barbiturato que pueden usarse en la presente invención incluyen, pero no están limitados a, anfetaminas y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables.

10 Los estimulantes que se van a usar en la presente invención incluyen, pero no están limitados a, anfetaminas, tales como anfetamina, complejo de resina de dextroanfetamina, dextroanfetamina, metanfetamina, metilfenidato y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos. Los antagonistas de estimulantes que pueden usarse en la presente invención incluyen, pero no están limitados a, benzodiazepinas, y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables como se describe en la presente memoria.

15 Determinadas realizaciones contienen más de un agente activo. Por ejemplo, las formas de dosificación descritas en la presente memoria pueden contener tanto un agonista opioide como un analgésico no opioide. En realizaciones particulares, el analgésico no opioide es acetaminofeno o un agente antiinflamatorio no esteroideo (p. ej., ibuprofeno, aspirina o diclofenac) y el agonista opioide es oxicodona, hidrocodona o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos (p. ej., hidrocloreuro de oxicodona o bitartrato de hidrocodona).

Los siguientes ejemplos ilustran realizaciones adicionales de la invención descrita y reivindicada en la presente memoria.

**Ejemplos**

Ejemplo 1A

20 Preparación de gránulos de Oxicodona-Eudragit® NE

Se prepararon gránulos de Oxicodona HCl-Eudragit® NE con varios aditivos para determinar el efecto que tienen los aditivos en la adherencia del polímero acrílico neutro (Eudragit® NE) (NE) a Oxicodona HCl. En este y en todos los Ejemplos siguientes, el polímero acrílico neutro usado es Eudragit® NE 40 D.

25 Se granuló el Oxicodona HCl con hidroxipropilmetilcelulosa de baja viscosidad (HPMC E5), Nonoxinol 9 o carbómero (Carbopol® 71G) en un granulador de alto cizallamiento para formar gránulos de siembra. Estos gránulos de siembra de Oxicodona HCl se tamizaron, después se granularon adicionalmente/se pusieron en capas con dispersión de Eudragit® NE que contenía metilcelulosa que tenía una viscosidad de 1.500 cP en disolución al 2% (MC A15C) en un granulador con rotor, seguido de secado en el granulador con rotor. Las relaciones de los ingredientes (en peso) se muestran en la Tabla 1A a continuación.00168

30 Tabla 1A

Componentes	%			
Oxicodona HCl	5,8	5,5	5,3	5,5
Eudragit® NE	93,7	93,7	93,7	93,7
Metil Celulosa A15C	0,5	0,5	0,5	0,5
HPMC E5	0	0,3	0	0
Nonoxinol 9	0	0	0,5	0
Carbopol® 71G	0	0	0	0,3

35 Los gránulos se ensayaron entonces para determinar la disolución después de la adulteración, y los resultados para los gránulos de Oxicodona-Eudragit® NE sin aditivos, gránulos de Oxicodona-Eudragit® NE con HPMC E5, gránulos de Oxicodona-Eudragit® NE con Nonoxinol 9 y gránulos de Oxicodona-Eudragit® NE con Carbopol® 71G se muestran en las Figuras. 1A, 1B, 1C y 1D, respectivamente.

Ejemplo 1B

Preparación de gránulos de Oxicodona-NE con lactosa

40 Como los gránulos de Oxicodona HCl-Eudragit® NE con Carbopol® 71G presentaron la mejor resistencia a la adulteración, se prepararon gránulos de Oxicodona-NE con Carbopol® 71G según el Ejemplo 1A, con varias cantidades de Oxicodona HCl, metilcelulosa que tenía una viscosidad de 40.000 cP en disolución al 2% (MC A40M),

Eudragit® NE y monohidrato de lactosa para determinar los efectos en la disolución en SGF. Las composiciones de componentes (% en peso) de las distintas formulaciones preparadas se muestran en Tabla 1B a continuación.

Tabla 1B

	Componentes	%	%	%
Núcleo interno	Oxicodona HCl	5,9	5,8	44,2
	Carbopol® 71G	0,3	2,1	2,2
	MC A40M	37,0	36,3	0
Capa de NE	Eudragit® NE	54,1	51,9	48,7
	Monohidrato de lactosa	2,7	3,9	4,9

- 5 Se ensayó entonces la disolución, y los resultados se muestran en La Figura 2. Como se muestra, en ausencia de MC A40M interno, los mayores niveles de lactosa (10% respecto a NE) no fueron capaces de incrementar la tasa de disolución de los gránulos de Oxicodona-NE. Sin embargo, la presencia de MC A40M interno tuvo un efecto potenciador en la tasa de disolución de los gránulos de Oxicodona-NE.

Ejemplo 1C

- 10 Relación de Oxicodona HCl:Eudragit® NE

Se prepararon gránulos de Oxicodona HCl-Eudragit® NE según el Ejemplo 1A, con varias cantidades de componentes para determinar la relación entre el tamaño de las partículas y la resistencia a la molienda. Se prepararon tamaños de partículas mayores de 600 µm y menores de 600 µm. Las composiciones de componentes (% en peso) en las distintas formulaciones preparadas se muestran en Tabla 1C a continuación.

- 15 Tabla 1C

	Componentes	Partícula >600 µm ~80% de todas las partículas	Partícula <600 µm ~20% de todas las partículas
		%	%
Núcleo interno	Oxicodona HCl	5.9	1.5
	Carbopol® 71G	0.3	0.1
	MC A40M	37.0	9.5
Capa de NE	Eudragit® NE	54.1	84.7
	Monohidrato de lactosa	2.7	4.2

Se ensayó entonces la disolución, y los resultados para los gránulos mayores de 600 µm y menores de 600 µm se muestran en las Figuras. 3A y 3B, respectivamente. Como se muestra, los gránulos con un tamaño menor tenían una mayor carga de Eudragit® NE, y mejor resistencia a la molienda.

- 20 A continuación, las formulaciones se variaron para ensayar los efectos de las cantidades de Carbopol® 71G y monohidrato de lactosa en la formulación. Las composiciones de componentes (% en peso) en las distintas formulaciones preparadas se muestran en Tabla 1D a continuación.



Tabla 1D

	Componentes	Partícula >600 µm ~52% de todas las partículas	Partícula <600 µm ~48% de todas las partículas
		%	%
Núcleo interno	Oxicodona HCl	5,8	3,4
	Carbopol® 71G	2,1	1,3
	MC A40M	36,3	21,6
Capa de NE	Eudragit® NE	51,9	68,6
	Monohidrato de lactosa	3,9	5,1

5 Se ensayaron entonces las disoluciones, y los resultados para los gránulos mayores de 600 µm y menores de 600 µm se muestran en las Figuras. 4A y 4B, respectivamente. Como se muestra, los niveles incrementados de Carbopol® 71G y monohidrato de lactosa mejoraron el tamaño de partículas de los gránulos y la uniformidad del recubrimiento con Eudragit® NE. De forma similar al Ejemplo 1C, los gránulos con un tamaño menor tuvieron una mayor carga de Eudragit® NE, y mejor resistencia a la molienda.

10 Los gránulos de Oxicodona HCl-Eudragit® NE con Carbopol® 71G que tenían un tamaño de partículas menor de 600 µm se ensayaron entonces para determinar la resistencia al alcohol en EtOH al 40%/SGF. Los resultados se muestran en la Figura 5. Como se muestra, los gránulos de Oxicodona HCl-Eudragit® no eran resistentes al alcohol.

## Ejemplo 1D

## Recubrimiento con película

15 En un intento de mejorar la resistencia al alcohol, los gránulos de Oxicodona HCl-Eudragit® NE con Carbopol® 71G del Ejemplo 1C se recubrieron con una capa externa de metilcelulosa (MC A15LV). Las composiciones de los componentes (% en peso) de la formulación se muestran en Tabla 1E a continuación.

Tabla 1E

	Componentes	%
Interna	Oxicodona HCl	3,2
	Carbopol® 71G	1,2
	MC A40M	20,4
Capa de NE	Eudragit® NE	65,5
	Monohidrato de lactosa	4,9
Capa externa	MC A15LV	4,8

20 Esta formulación se ensayó entonces para determinar la resistencia al alcohol y los datos se compararon con la formulación sin la capa externa de MC, como se muestra en la Figura 6. Como se muestra, la adición del recubrimiento de película al 4,8% de MC A15LV no mejoró la resistencia al alcohol.

## Ejemplo 1E

## Granulación con excipientes externos

25 La formulación se modificó entonces para reemplazar el recubrimiento externo de MC A15LV por granulación húmeda con MCA40M extragranular (granulado con agua). Las composiciones (% en peso) de las formulaciones, en comparación con la formulación sin la MC A40M extragranular, se muestran en Tabla 1F a continuación.

Tabla 1F

	Componentes	Oxicodona-NE del núcleo	MCA40M Ext. Baja	MCA40M Ext. Alta
		%	%	%
Interna	Oxicodona HCl	3,4	1,7	1,1
	Carbopol® 71G	1,3	0,6	0,4
	MC A40M	21,6	10,8	7,2
Capa de NE	Eudragit® NE	68,6	34,6	23,1
	Monohidrato de lactosa	5,1	2,6	1,7
Capa externa	MC A40M	0	49,7	66,5

Las formulaciones con MC A40M extragranular se ensayaron entonces para determinar la resistencia al alcohol, y los resultados se muestran en la Figura 7. Como se muestra, no hubo mejoría en la resistencia al alcohol.

- 5 A continuación, se añadió Carbopol® 71G a la capa extragranular en las cantidades (en peso) mostradas en la Tabla 1G a continuación.

Tabla 1G

	Componentes	Oxicodona-NE del núcleo	MCA40M externa granulada sin Carbopol® 71G	MCA40M externa granulada con Carbopol® 71G
		%	%	%
Interna	Oxicodona HCl	3,4	1,7	2,6
	Carbopol® 71G	1,3	0,6	0,9
	MC A40M	21,6	10,8	16,3
Capa de NE	Eudragit® NE	68,6	34,6	52,4
	Monohidrato de lactosa	5,1	2,6	3,9
Capa Externa	MCA40M	0	49,7	19,0
	Carbopol® 71G	0	0	4,9

- 10 Se prepararon gránulos de Oxicodona HCl-Eudragit® NE con varios niveles de aditivos para determinar el efecto que tienen los aditivos en la adherencia de Eudragit® NE a MC A40M y, consecuentemente, en la resistencia al alcohol.

La formulación de MCA40M/Carbopol® 71G extragranular se ensayó entonces para determinar la resistencia al alcohol, y los resultados se muestran en la Figura 8. Como se muestra, la granulación de MC A40M externa con disolución de Carbopol® 71G como un aglutinante mejoró la unión y la adhesión de la MC A40M externa al Eudragit® NE, mejorando de esta manera la resistencia al alcohol.

- 15 Para determinar el efecto de la cantidad de Carbopol® 71G en la resistencia al alcohol, la cantidad de Carbopol® 71G se duplicó, como se muestra en la Tabla 1H a continuación.

Tabla 1H

	Componentes	Gránulos de Oxycodona-NE en el núcleo	Oxycodona-NE-MC (nivel menor de MCA40M ext.)	Oxycodona-NE-MC (nivel mayor de MCA40M ext.)
		%	%	%
Interna	Oxycodona HCl	3,4	2,6	2,1
	Carbopol® 71G	1,3	0,9	0,8
	MC A40M	21,6	16,3	13,2
Capa de NE	Eudragit® NE	68,6	52,4	42,2
	Lactosa	5,1	3,9	3,2
Capa externa	MCA40M	0	19,0	30,7
	Carbopol® 71G	0	4,9	7,8

5 La formulación de MCA40M/Carbopol® 71G extragranular se ensayó entonces para determinar la resistencia al alcohol, y los resultados se muestran en la Figura 9. Como se muestra, una cantidad incrementada de Carbopol® 71G no mejoró la resistencia al alcohol.

La disolución de formulación de Carbopol® 71G al 4,9% (capa externa) se ensayó entonces en 900 ml de SGF, y los resultados se muestran en la Figura 10. Como se muestra, la capa externa de MC/Carbopol® 71G también ayuda a incrementar la disolución en SGF.

10 La formulación se ensayó entonces para determinar la resistencia a la molienda, y los resultados se muestran en la Figura 11. Como se muestra, la capa externa de MC/Carbopol® 71G no comprometió la resistencia de los gránulos a la molienda.

#### Ejemplo 2

Preparación de comprimidos de 10 mg de Oxycodona HCl-Eudragit® NE

Se prepararon formulaciones de comprimidos como sigue:

15 Núcleo interno - estadio 1

#### Equipo

Granulador de alto cizallamiento Vector GMX Micro

Secador de lecho fluido Glatt® - modelo Versa Glatt

Molino pulverizador Comil®

20 Tamices de acero inoxidable - Estd. de EE.UU. no. 18, no. 30

#### Procedimiento

1. Se preparó una disolución de aglutinante al 4% p/p de Carbopol® 71 G en HCl 0,1 N.
2. Se añadió Carbopol® 71G en el núcleo interno en dos partes. El 60% del Carbopol® 71G se añadió seco con Oxycodona HCl y metil celulosa (MCA40M) en el granulador. El 40% restante de Carbopol® 71G se añadió como la disolución aglutinante (Etapa 1).
- 25 3. Los ingredientes para el núcleo interno-oxycodona HCl, metil celulosa A40M (MC) y Carbopol® 71G se cargaron en la tolva del granulador de alto cizallamiento (velocidad del propulsor 300 rpm, velocidad del cortador 300 rpm) y se mezclaron en seco durante 1 minuto.
- 30 4. La mezcla de la etapa 3 se granuló con la disolución de aglutinante Carbopol® 71G (de la etapa 1) que se pulverizó a 20 g/min.
5. Si se requería, se pulverizó agua adicional durante la granulación para obtener una masa de flujo libre cohesiva.

## ES 2 739 805 T3

6. Las granulaciones húmedas se molieron a través de Comil® equipado con un tamiz de malla no. 18 (apertura de 1.000 micrómetros).

5 7. Las granulaciones molidas en húmedo se secaron en un secador de lecho fluido a una temperatura de entrada de 45 °C., y un volumen de aire ajustado para fluidizar el lecho. El contenido de humedad de las granulaciones secadas fue <5%.

8. Las granulaciones secadas se molieron a través de Comil® equipado con un tamiz de malla no. 30 (apertura de 600 micrómetros).

Capa de Eudragit® NE - estadio 2

Equipo

10 Vector VFC-Lab3 Flo-Coater con rotor GXR-35 - también denominado granulador con rotor

Tamiz de acero inoxidable- Estd. de EE.UU. no. 30

Secador de bandeja Hotpack

Procedimiento

15 1. Se preparó una disolución de aglutinante mezclando dispersión de Eudragit® NE (sólidos de Eudragit® NE al 27,9%) y monohidrato de lactosa (al 2,1%) para obtener un contenido de sólidos total del 30% p/p en la dispersión.

2. Las granulaciones de núcleo interno molidas de la Etapa 8/estadio 1 se cargaron en la cámara del granulador con rotor.

3. El rotor se operó a una velocidad de placa= 300 rpm, flujo de aire en la ranura= 8 cfm, y temperatura de entrada/ranura= 25 °C.

20 4. Se pulverizó agua a una velocidad de 3,5 g/min hasta que la temperatura del producto estuvo por debajo de 16 °C.

5. Cuando la temperatura del producto fue menor de 16 °C, se comenzó la pulverización de dispersión de Eudragit® NE-Monohidrato de lactosa a 3,5 g/min.

25 6. La temperatura del producto se monitorizó y se controló de manera que permaneciera entre 14-16 °C. La temperatura del producto se controló ajustando la velocidad de pulverización del aglutinante, flujo de aire en la ranura, y temperatura en la ranura.

7. Las muestras de gránulos se recogieron a varios niveles de carga de Eudragit® NE para el ensayo. Las muestras de gránulos se tamizaron a través de un tamiz de malla no. 30, se curaron en un secador de bandejas a 60 °C durante 24 horas, y se ensayaron para determinar la liberación de fármaco a partir de gránulos intactos y molidos/machacados.

30 8. El punto final de la disposición de capas de Eudragit® NE-Lactosa se determinó por los resultados de disolución de la etapa 7, es decir, los perfiles de disolución en SGF a partir de gránulos intactos y molidos/machacados fueron similares. Cuando se alcanzó el punto final, se paró la pulverización de la dispersión de Eudragit® NE-Lactosa.

9. Los gránulos se secaron en el rotor a 25 °C hasta que se obtuvo un contenido de humedad de menos del 5%.

10. Los gránulos se descargaron del rotor y se tamizaron a través de un tamiz no. 30 (apertura de 600 micrómetros).

35 11. Los gránulos que pasaron a través del tamiz no. 30 se curaron en un secador de bandejas a 60 °C durante 24 horas.

Capa externa - estadio 3

Equipo

Granulador de alto cizallamiento Vector GMX Micro

Secador de lecho fluido Glatt® - modelo Versa Glatt

40 Molino pulverizador Comil®

Tamices de acero inoxidable - Estd. de EE.UU. no. 18

Procedimiento

1. Se preparó una disolución de aglutinante al 4% p/p de Carbopol® 71 G en HCl 0,1 N.

## ES 2 739 805 T3

2. Se añadió Carbopol® 71G en la capa externa en dos partes. El 60% del Carbopol® 71G se añadió seco con gránulos curados, tamizados de la Etapa 11/estadio 2 y metil celulosa A40M (MC A40M) en el granulador. El 40% restante de Carbopol® 71G se añadió como la disolución de aglutinante (etapa 1).
3. Los ingredientes para la disposición en capas externa - gránulos curados, tamizados de la Etapa 11/estadio 2, metil celulosa A40M (MC A40M) y Carbopol® 71G se cargaron en la tolva del granulador de alto cizallamiento (velocidad del propulsor 300 rpm, velocidad del cortador 300 rpm) y se mezclaron en seco durante 1 minuto.
4. La mezcla de la etapa 3 se granuló con disolución de aglutinante de Carbopol® 71G (de la etapa 1) que se pulverizó a 20 g/min.
5. Si se requería, se pulverizó agua adicional durante la granulación para obtener una masa de flujo libre cohesiva.
6. Las granulaciones húmedas se molieron a través de Comil® equipado con un tamiz de malla no. 18 (apertura de 1.000 micrómetros).
7. Las granulaciones molidas húmedas se secaron en un secador de lecho fluido a una temperatura de entrada de 45 °C., y un volumen de aire ajustado para fluidizar el lecho. El contenido de humedad de las granulaciones secadas fue menor del 5%.
8. Las granulaciones secadas se molieron a través de Comil® equipado con un tamiz de malla no. 18 (apertura de 1.000 micrómetros), y se comprimieron en comprimidos.

Las composiciones (% en peso) de los componentes en la formulación de comprimidos se muestran en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2

	Componentes	%
Núcleo interno	Oxicodona HCl	2,6
	Carbopol® 71G	0,9
	MC A40M	16,3
Capa de NE	Eudragit® NE	52,4
	Monohidrato de lactosa	3,9
Capa externa	MC A40M	19,0
	Carbopol® 71G	4,9

- La disolución de los comprimidos preparados se realizó como sigue:
1. Aparato USP Tipo 2, paletas, 50 rpm a 37 °C.
  2. Tiempo de muestreo - cada 30 minutos hasta 720 minutos.
  3. Medio - 900 ml de fluido gástrico simulado (SGF, pH 1,2), o fluido gástrico simulado + Etanol (60:40 v/v).
  4. Método analítico - análisis por UV, Sistema de disolución de fibra óptica Distek (Distek Opt-Diss 405) a la longitud de onda 280 nm, corrección de longitud de onda doble.

### Ensayo

1. La muestra se diluyó con fluido gástrico simulado (SGF, pH 1,2)
2. Método analítico - análisis por UV, Sistema de disolución de fibra óptica Distek (Distek Opt-Diss 405) a la longitud de onda 280 nm, corrección de longitud de onda doble.

### Molienda

1. Se añadió 1 dosis a la cámara del molinillo de café Krups y se molió durante 15 seg, apagando durante 10 seg. Este procedimiento se repitió 3 veces más para un tiempo total de molienda de 60 seg.

2. El ensayo de la disolución de las muestras molidas en SGF se realizó como se describe en “Disolución” anteriormente.

#### Machacadura

5 1. Se añadió 1 dosis a un mortero de vidrio y se trituró/machacó con la mano del mortero continuamente durante 2 minutos.

2. El ensayo de la disolución de las muestras machacadas en SGF se realizó como se describe en “Disolución” anteriormente.

10 Los perfiles de disolución de la formulación de comprimidos, intacta en SGF y machacada y molida en SGF se muestran en la Figura 12A. Los perfiles de disolución del comprimido intacto en alcohol/SGF y SGF, se muestran en la Figura 12B.

#### Ejemplo 3

Estudios de extracción con un volumen pequeño y de jeringabilidad de comprimidos de 10 mg de oxycodona HCl-Eudragit® NE

15 Los comprimidos del Ejemplo 2 se ensayaron para determinar la extractabilidad por un volumen pequeño de varios disolventes a varias temperaturas. Los estudios se realizaron como sigue:

Extracción con un volumen pequeño:

1. Una dosis de la muestra se molió en un molinillo de café Krups y se transfirió a un vial de vidrio de 60 ml con cierre de plástico.

20 2. Se añadieron 30 ml de disolvente al vial y se agitó en un agitador de baño de agua a temperatura ambiente y temperaturas elevadas (50 °C para disolventes orgánicos, 95 °C para disolventes acuosos).

3. Se tomaron partes alícuotas de muestra (5,0 mL) a los 10 y 60 min, se diluyeron, se filtraron y se ensayaron para determinar el contenido de fármaco.

Lista de disolventes de extracción

Agua, tampón a pH 3, tampón a pH 10, etanol al 40%, aceite de cocina

25 Los resultados después de 10 minutos y 60 minutos se muestran en las Figuras. 13A y 13B, respectivamente.

Jeringabilidad:

Muestras a temperatura ambiente

1. Una dosis de la muestra se molió en un molinillo de café Krups, se añadió a un vial con 5 o 10 ml de agua destilada y se agitó a mano durante 30 segundos.

30 2. Usando una aguja de calibre 18, 22, 25 o 27 ajustada en una jeringa de 5 o 10 mL, se hizo un intento de aspirar tanto líquido como era posible durante un periodo de tiempo de 5 minutos. Para el **punto de tiempo de 10 minutos** - se dejó que la muestra permaneciera en el vial durante 10 minutos antes de intentar la aspiración con jeringa.

3. Se ensayó la cantidad de fármaco extraída.

Muestras calentadas

35 1. Una dosis de la muestra se molió en un molinillo de café Krups, se añadió a un vial con 5 ml de agua destilada. La muestra se calentó en el vial con un mechero de butano y se agitó a mano durante 30 segundos.

2. Usando una aguja de calibre 18, 22, 25 o 27 ajustada en una jeringa de 5 o 10 mL, se hizo un intento de aspirar tanto líquido como era posible durante un periodo de tiempo de 5 minutos. Para el **punto de tiempo de 10 minutos** - se dejó que la muestra permaneciera en el vial durante 10 minutos antes de intentar la aspiración con jeringa.

40 3. Se ensayó la cantidad de fármaco extraída.

Los resultados se muestran en la Figura 14.

#### Ejemplo 4A

Preparación de comprimidos de 15 mg de sulfato de morfina-Eudragit® NE

## ES 2 739 805 T3

Se prepararon las formulaciones de comprimidos objeto con la composición (% en peso) de componentes como se muestra en la Tabla 4A a continuación, usando el equipo y los procedimientos a los que se hace referencia en el Ejemplo 2.

Tabla 4A

	Componentes	% (en peso)
Núcleo interno	Sulfato de morfina	4,2
	Carbopol® 71G	1,1
	MC A40M	17,1
Capa de NE	Eudragit® NE	48,7
	Monohidrato de lactosa	3,7
Capa externa	MC A40M	21,5
	Carbopol® 71G	3,3
	Estearato de magnesio	0,5

5

El comprimido del Ejemplo 4A se sometió a molienda y disolución según los protocolos del Ejemplo 2. La disolución de una formulación de comprimidos molida, una formulación de comprimidos intacta, gránulos finales molidos y gránulos finales intactos en 900 mL de SGF se muestra en la Figura 15A. La disolución de una formulación de comprimidos intacta en 900 mL de SGF y una formulación de comprimidos intacta en 900 mL de alcohol al 40%/SGF se muestra en la Figura 15B.

10

### Ejemplo 4B

Preparación de comprimidos de 10 mg de oxicodona/5 mg de Naloxona NE/MC

Se prepararon las formulaciones de comprimidos objeto con la composición (% en peso) de componentes como se muestra en la Tabla 4B a continuación, usando el equipo y los procedimientos a los que se hace referencia en el Ejemplo 2.

15

Tabla 4B

	Componentes	% (en peso)
Núcleo interno	Oxicodona HCl	2,5
	Naloxona HCl	1,4
	Carbopol® 71G	1,0
	MC A40M	15,0
Capa de NE	Eudragit® NE	52,2
	Monohidrato de lactosa	3,9
Capa externa	MC A40M	18,9
	Carbopol® 71G	4,9
	Estearato de magnesio	0,2

El comprimido del Ejemplo 4B se sometió a molienda y disolución según los protocolos del Ejemplo 2. La disolución de los gránulos finales molidos, gránulos finales intactos, una formulación de comprimidos molida y una formulación de comprimidos intacta en 900 mL de SGF se muestra en la Figura 16.

20

Ejemplo 4C

Preparación de gránulos de 200 mg de sulfato de morfina-Eudragit® NE con diferentes rellenos internos

Se prepararon los gránulos objeto con las composiciones de componentes (% en peso) como se muestra en la Tabla 4C a continuación, usando el equipo y los procedimientos a los que se hace referencia en el Ejemplo 2 (excluyendo el Estadio 3).

5

Tabla 4C

	Componentes	MC A40M como relleno interno (NE bajo)	MC A40M como relleno interno (NE alto)	Ac-Di-Sol como relleno interno (NE bajo)	Ac-Di-Sol como relleno interno (NE alto)
		% (en peso)	% (en peso)	% (en peso)	% (en peso)
Núcleo interno	Sulfato de morfina	25,1	15,8	27,7	16,5
	Carbopol® 71G	3,8	2,4	6,2	3,7
	MC A40M	25,1	15,8	0	0
	Ac-Di-Sol	0	0	13,9	8,3
Capa de NE	Eudragit® NE	42,7	61,5	48,5	66,5
	Monohidrato de lactosa	3,2	4,6	3,6	5,0

Los gránulos del Ejemplo 4C se sometieron a molienda y disolución según los protocolos del Ejemplo 2. La disolución de gránulos finales molidos e intactos con croscarmelosa de sodio (Ac-Di-Sol®) y Eudragit® NE bajo, gránulos finales molidos e intactos con MC A40M y Eudragit® NE bajo, gránulos finales molidos e intactos con Ac-Di-Sol y Eudragit® NE alto, y gránulos finales molidos e intactos con MC A40M y Eudragit® NE alto en 900 mL SGF se muestra en la Figura 17.

10

Ejemplo 5A

Estudios de extracción con un volumen pequeño y de jeringabilidad de comprimidos de 15 mg de sulfato de morfina NE/MC

15

Usando el equipo y los procedimientos referidos en el Ejemplo 3, se ensayaron los comprimidos según el Ejemplo 4A para determinar la jeringabilidad y la extractabilidad con un volumen pequeño de varios disolventes a varias temperaturas. Los resultados se muestran en la Figura 18A (agua a temperatura ambiente e hirviendo) y 18B (etanol al 40% a 50 °C y 95 °C).

20

Ejemplo 5B

Estudios de extracción con un volumen pequeño y de jeringabilidad de comprimidos de 10 mg de oxycodona/5 mg de Naloxona NE/MC

25

Usando el equipo y los procedimientos referidos en el Ejemplo 3, se ensayaron los comprimidos según el Ejemplo 4B para determinar la jeringabilidad y la extractabilidad con un volumen pequeño de varios disolventes a varias temperaturas. Los resultados se muestran en la Figura 19A (agua a temperatura ambiente e hirviendo) y 19B (agua y etanol al 40% a varias temperaturas).

Ejemplo 5C

Estudios de extracción con un volumen pequeño y de jeringabilidad de granulaciones de 200 mg de sulfato de morfina NE con gránulos con diferentes rellenos internos

30

Usando el equipo y los procedimientos referidos en el Ejemplo 3, se ensayaron los comprimidos según el Ejemplo 4C para determinar la jeringabilidad y la extractabilidad con un volumen pequeño de varios disolventes a varias temperaturas. Los resultados se muestran en la Figura 20A (agua a temperatura ambiente e hirviendo) y 20B (agua a 25 y 95 °C).



## ES 2 739 805 T3

### Ejemplo 6A

Preparación de formulaciones de 200 mg de morfina-Eudragit® NE usando diferentes formadores de poros

Procedimiento:

Núcleo interno - estadio 1

#### 5 Equipo

Granulador de alto cizallamiento Vector GMX Micro

Secador de lecho fluido Vector

Molino pulverizador Comil®

Tamices de acero inoxidable - Estd. de EE.UU. no. 18, no. 30

#### 10 Procedimiento

1. Se preparó una disolución de aglutinante al 4% p/p de Carbopol® 71 G en HCl 0,1 N.

2. Se añadió Carbopol® 71G en el núcleo interno en dos partes. El 50% del Carbopol® 71 G se añadió seco con sulfato de morfina y metil celulosa A40M (MCA40M) en el granulador. El 50% restante de Carbopol® 71G se añadió como la disolución de aglutinante (de la etapa 1).

15 3. Los ingredientes para el núcleo interno-sulfato de morfina, metil celulosa A40M (MC A40M) y Carbopol® 71G se cargaron en la tolva del granulador de alto cizallamiento (velocidad del propulsor 300 rpm, velocidad del cortador 300 rpm) y se mezclaron en seco durante 1 minuto.

4. La mezcla de la etapa 3 se granuló con disolución de aglutinante de Carbopol® 71G (de la etapa 1) que se pulverizó a 40 g/min.

20 5. Si se requirió, se pulverizó agua adicional durante la granulación para obtener una masa de flujo libre cohesiva.

6. Las granulaciones húmedas se molieron a través de un Comil® equipado con tamiz de malla no. 18 (apertura de 1.000 micrómetros).

25 7. Las granulaciones molidas húmedas se secaron en un secador de lecho fluido a una temperatura de entrada de 40 °C, y un volumen de aire ajustado para fluidizar el lecho. El contenido de humedad de las granulaciones secadas fue < 5%.

8. Las granulaciones secadas se molieron a través de Comil® equipado con un tamiz de malla no. 30 (apertura de 600 micrómetros).

La composición (% en peso) del núcleo interno se muestra en la Tabla 6A.1 a continuación.

Tabla 6A.1

	Componentes	% (en peso)
Núcleo interno	Sulfato de morfina	46,5
	Carbopol® 71G	7,0
	MC A40M	46,5

30

Capa de Eudragit® NE - estadio 2

Equipo: procesador de alimento de 100 mL

Procedimiento:

35 Se prepararon disoluciones de aglutinante mezclando dispersión de Eudragit® NE y diferentes formadores de poros, las composiciones se muestran en la Tabla 6A.2 a continuación.

Tabla 6A.2

Formador de poros	Concentración de Eudragit® NE sólido (%)	Concentración de formador de poros (%)
Monohidrato de lactosa	38,8	2,91
PEG 400	38,5	3,85
PEG 4000	38,5	3,85
Propilen glicol	38,5	3,85
NaCl	37,0	7,41
NaCl	38,5	3,85
HPMC E6	34,9	1,75
CMC de sodio	39,2	1,96
SiO <sub>2</sub>	39,2	1,96

1. Las granulaciones con núcleo interno molido de la Etapa 8/estadio 1 se cargaron en el procesador de alimento de 100 mL.
- 5 2. La disolución de aglutinante se añadió lentamente en el procesador de alimento para granular los materiales de la etapa 1.
3. Los gránulos húmedos de la etapa 2 se secaron en un horno de vacío a 60 °C.
4. Los gránulos secados de la etapa 3 se volvieron a cargar en el procesador de alimento; las etapas 2 y 3 se repitieron hasta que se alcanzó la ganancia de peso deseada.
- 10 5. Los gránulos recubiertos finales se pasaron a través de un tamiz no. 30, y se curaron en un secador de bandejas a 60 °C durante 24 horas.
6. Los gránulos curados intactos se ensayaron para determinar la liberación de fármaco en 900 ml de fluido gástrico simulado (SGF) usando el método de ensayo del Ejemplo 2.
- 15 La Figura 21 muestra los resultados de los ensayos de disolución de las formulaciones del Ejemplo 6A para cada uno de los formadores de poros.

Ejemplo 6B

Preparación de formulaciones de gránulos de 200 mg de morfina-Eudragit® NE usando HPMC como un formador de poros

- 20 Se prepararon las formulaciones objeto con las composiciones (% en peso) de componentes como se muestra en la Tabla 6B a continuación, usando el equipo y los procedimientos a los que se hace referencia en el Ejemplo 2 (excluyendo el Estadio 3).

Tabla 6B

	Componentes	NE bajo	NE intermedio	NE alto
		% (en peso)	% (en peso)	% (en peso)
Núcleo interno	Sulfato de morfina	24,4	19,0	15,6
	Carbopol® 71G	24,4	19,0	15,6
	MC A40M	5,5	4,3	3,5
Capa de NE	Eudragit® NE	43,5	55,0	62,3
	HPMC E6	2,2	2,7	3,1

## ES 2 739 805 T3

Los gránulos del Ejemplo 6B se sometieron a molienda, machacadura y disolución según los protocolos del Ejemplo 2. La disolución de los gránulos finales molidos, machacados e intactos con Eudragit® NE bajo, gránulos finales molidos, machacados e intactos con Eudragit® NE intermedio y gránulos finales molidos, machacados e intactos con Eudragit® NE alto en 900 mL de SGF se muestra en la Figura 22.

### 5 Ejemplo 6C

Preparación de formulaciones de gránulos de 200 mg de morfina-Eudragit® NE usando NaCl como un formador de poros

10 Se prepararon las formulaciones objeto con las composiciones (% en peso) de componentes como se muestra en la Tabla 6C a continuación, usando el equipo y los procedimientos a los que se hace referencia en el Ejemplo 2 (excluyendo el Estadio 3).

Tabla 6C

	Componentes	NE bajo	NE intermedio	NE alto
		% (en peso)	% (en peso)	% (en peso)
Núcleo interno	Sulfato de morfina	24,4	19,0	15,6
	Carbopol® 71G	24,4	19,0	15,6
	MC A40M	5,5	4,3	3,5
Capa de NE	Eudragit® NE	43,5	55,0	62,3
	NaCl	2,2	2,7	3,1

15 Los gránulos del Ejemplo 6C se sometieron a molienda, machacadura y disolución según los protocolos del Ejemplo 2. La disolución de los gránulos finales molidos, machacados e intactos con Eudragit® NE bajo, gránulos finales molidos, machacados e intactos con Eudragit® NE intermedio y gránulos finales molidos, machacados e intactos con Eudragit® NE alto en 900 mL de SGF se muestra en la Figura 23.

### Ejemplo 6D

Estudios de extracción con un volumen pequeño y de jeringabilidad de formulaciones de gránulos con 200 mg de morfina NE usando NaCl como formador de poros

20 Usando el equipo y los procedimientos referidos en el Ejemplo 3, se ensayaron los gránulos del Ejemplo 6D para determinar la jeringabilidad y extractabilidad con un volumen pequeño de varios disolventes a varias temperaturas. Los resultados se muestran en la Figura 24A (agua a temperatura ambiente e hirviendo) y 24B (agua a varias temperaturas).

### Ejemplo 7

25 Preparación de gránulos de núcleo de 15 mg de Naloxona HCl.2H<sub>2</sub>O - NE

Se prepararon formulaciones de gránulos de núcleo como sigue:

Núcleo interno - estadio 1

Equipo

Granulador de alto cizallamiento de 10 L Collette

30 Secador de lecho fluido Vector VFC3

Molino pulverizador Comil®

Tamices de acero inoxidable - 1.016 µm, 813 µm, 595 µm

Procedimiento

1. Se preparó una disolución de aglutinante al 4% p/p de Carbopol® 71G en HCl 0,1 N.

## ES 2 739 805 T3

2. Se añadió Carbopol® 71G en el núcleo interno en dos partes. El 50% ~ 70% del Carbopol® 71G se añadió seco con Naloxona HCl.2H<sub>2</sub>O y metil celulosa (MCA40M) en el granulador. El 30 ~ 50% restante de Carbopol® 71G se añadió como la disolución de aglutinante (Etapa 1).
- 5 3. Los ingredientes del núcleo interno - naloxona HCl.2H<sub>2</sub>O, metil celulosa A40M (MC) y Carbopol® 71 G (seco) se cargaron en la tolva del granulador de alto cizallamiento (velocidad del propulsor 300 rpm, velocidad del cortador 300 rpm) y se mezclaron en seco durante 1 minuto.
4. La mezcla de la etapa 3 se granuló con disolución de Carbopol® 71G que se pulverizó a 60 g/min.
5. Si se requirió, se pulverizó agua adicional durante la granulación para obtener una masa de flujo libre cohesiva.
6. Las granulaciones húmedas se molieron a través de Comil® equipado con un tamiz con una apertura de 1.016 µm.
- 10 7. Las granulaciones molidas húmedas se secaron en un secador de lecho fluido a una temperatura de entrada de 40 °C, a un volumen de aire ajustado para fluidizar el lecho. El contenido de humedad de la granulación secada fue < 5%.
- 15 8. Las granulaciones secadas se molieron en primer lugar a través de Comil® equipado con un tamiz con una apertura de 1.016 µm, y después los materiales mayores de 595 µm se molieron a través de Comil® equipado con un tamiz con una apertura de 813 µm.

Capa de Eudragit® NE - estadio 2

Equipo

Solidlab II

Tamiz de acero inoxidable - Estd. de EE.UU. no. 14

- 20 Secador de bandejas Hotpack

Procedimiento

1. Se preparó una disolución de aglutinante mezclando dispersión de Eudragit® NE 40D y monohidrato de lactosa (la relación en peso de Eudragit® NE sólido y lactosa es 1/0,075) para obtener un contenido de sólidos total del 41,75% p/p en la dispersión.
- 25 2. Después de precalentar Solidlab II hasta alrededor de 25 °C, la granulación del núcleo interno de la Etapa 9/estadio 1 se cargó en la cámara de Solidlab II.
- 30 3. Cuando la temperatura del producto fue de 20 °C, se pulverizó la dispersión de Eudragit® NE-lactosa preparada en la etapa 1/estadio 2 a una velocidad de pulverización= 10-38 g/min, flujo de aire de entrada= 150-300 m<sup>3</sup>/hr, temperatura del aire de entrada= 20-40 °C, temperatura del producto= 20 °C, humedad relativa del aire de entrada= 0%.
4. La temperatura del producto se monitorizó y se controló ajustando la velocidad de pulverización del aglutinante, flujo de aire de entrada y temperatura del aire de entrada.
5. Se recogieron muestras de gránulos a varios niveles de carga de Eudragit® NE para el ensayo. Cuando se obtuvo una ganancia de peso del 440%, se paró el recubrimiento.
- 35 6. Después de que las muestras de gránulos recogidas se secaran en el horno a 25 °C, los gránulos se curaron en un secador de bandejas a 60 °C durante 24 horas.
7. Los gránulos curados se desaglomeraron a través de un tamiz de malla no. 14.
8. La disolución se ensayó en los gránulos curados molidos e intactos de la etapa 7/estadio 2.

La composición de las granulaciones de núcleo se muestra en la Tabla 7 a continuación.

Tabla 7

	Componentes	%
Núcleo interno	Naloxona HCl•2H <sub>2</sub> O	9,6
	Carbopol® 71G	2,4
	MC A40M	36,0
Capa de NE	Eudragit® NE	48,4
	Monohidrato de lactosa	3,6

La disolución de los gránulos del núcleo se realizó como sigue:

1. Aparato USP Tipo 2, paletas, 50 rpm a 37 °C.
- 5 2. Medio - 900 ml de fluido gástrico simulado (SGF, pH 1,2).
3. Método analítico - análisis por UV, sistema de disolución con fibra óptica Distek (Distek Opt-Diss 405) a la longitud de onda 280 nm, corrección de longitud de onda doble.

Molienda

- 10 1. Se añadió una dosis a la cámara de un molinillo de café Krups y se molió durante 15 seg, apagando durante 10 seg. Este procedimiento se repitió 3 veces más para un tiempo total de molienda de 60 seg.
2. El ensayo de disolución de las muestras molidas en SGF se realizó como se describe en "Disolución" anteriormente.

Los perfiles de disolución de las granulaciones de núcleo intactas y molidas (NE (peso)/núcleo (peso): 1,01) se muestran en la Figura 25.

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación sólida oral que comprende una pluralidad de partículas, comprendiendo cada partícula:
  - un núcleo que comprende un agente activo susceptible de abuso que comprende un agonista opioide;
  - un potenciador de la disolución; y
  - un promotor de la adhesión interno seleccionado del grupo que consiste en un material celulósico, un tensioactivo, un carbómero y una mezcla de los mismos,
  - en donde los núcleos se recubren con un recubrimiento de liberación controlada dispuesto en capas sobre el núcleo que comprende un material de liberación controlada y un formador de poros,
  - en donde el material de liberación controlada es un polímero acrílico neutro,
  - en donde las partículas recubiertas se recubren adicionalmente con un recubrimiento resistente al alcohol dispuesto en capas sobre el recubrimiento de liberación controlada, comprendiendo el recubrimiento resistente al alcohol un material resistente al alcohol y un promotor de la adhesión externo, comprendiendo el material resistente al alcohol metil celulosa, y el promotor de la adhesión externo se selecciona del grupo que consiste en un carbómero, un material celulósico, y un tensioactivo no iónico.
2. La forma de dosificación sólida oral de la reivindicación 1, en donde la cantidad de agente activo liberado de una forma de dosificación machacada a las 0,5 horas, 1 hora, 2 horas o 4 horas, cuando se mide en un Método de Paletas de Tipo 2 USP a 50 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado (SGF) sin enzimas con etanol al 0% a 37 °C, está en el 50% de la cantidad de agente activo liberado de una forma de dosificación intacta en el mismo periodo de tiempo cuando se mide en un Método de Paletas de Tipo 2 USP a 50 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) con etanol al 0% a 37 °C.
3. La forma de dosificación sólida oral de la reivindicación 1, en donde el potenciador de la disolución se selecciona del grupo que consiste en un material celulósico, un azúcar, un almidón o un polímero.
4. La forma de dosificación sólida oral de la reivindicación 1, en donde el formador de poros se selecciona del grupo que consiste en cloruro de sodio, un polisacárido, un polímero, un disolvente orgánico o un material inorgánico.
5. La forma de dosificación sólida oral de la reivindicación 1, en donde la pluralidad de partículas tiene cada una un diámetro medio de aproximadamente 0,01 mm a aproximadamente 3 mm, y en donde la pluralidad de partículas se comprime en un comprimido que tiene una resistencia a la rotura de menos de 400N.
6. La forma de dosificación sólida oral de la reivindicación 1, en donde la relación en peso del agente activo al material de liberación controlada es de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:100.
7. La forma de dosificación sólida oral de la reivindicación 1, que comprende de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 5% (p/p) de agente activo, de aproximadamente el 40% a aproximadamente el 60% (p/p) de material de liberación controlada, de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 3% (p/p) de promotor de la adhesión interno, de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 20% (p/p) de potenciador de la disolución, de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 10% (p/p) de formador de poros, de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 30% (p/p) de material resistente al alcohol, y de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 8% (p/p) de promotor de la adhesión externo.
8. La forma de dosificación oral de la reivindicación 1, que proporciona una tasa de liberación por disolución in-vitro del agente activo, cuando se mide por el Método de Paletas de Tipo 2 USP a 50 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado (SGF) sin enzimas a 37 °C de al menos aproximadamente el 15% en peso del agente activo liberado en 1 hora, de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 65% en peso del agente activo liberado en 2 horas, de aproximadamente el 45% a aproximadamente el 85% en peso del agente activo liberado en 4 horas, y al menos aproximadamente el 60% en peso del agente activo liberado en 8 horas.
9. La forma de dosificación oral de la reivindicación 1, en donde la cantidad de agente activo liberado en 0,5 horas, 1 hora, 2 horas o 4 horas cuando se mide en un Método de Paletas de Tipo 2 USP a 50 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado (SGF) sin enzimas con etanol al 40% a 37 °C, es menor que la cantidad de agente activo liberado en el mismo periodo de tiempo cuando se mide en un Método de Paletas de Tipo 2 USP a 50 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzimas (SGF) con etanol al 0% a 37 °C.
10. La forma de dosificación sólida oral de la reivindicación 1, en donde la recuperación del agente activo es menor de aproximadamente el 50%, menor de aproximadamente el 30%, o menor de aproximadamente el 10% sobre la base de un ensayo de jeringabilidad, mediante el cual la forma de dosificación se machaca y se mezcla con 5 o 10 mL de disolvente y la disolución resultante se aspira con una aguja de calibre 18, 22, 25, o 27.

11. La forma de dosificación sólida oral de la reivindicación 1, en donde el agente activo se selecciona del grupo que consiste en codeína, morfina, oxicodona, oximorfona, hidrocodona, hidromorfona, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos, lo más preferiblemente en donde el agonista opioide es oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 5 12. La forma de dosificación sólida oral de la reivindicación 1, que comprende además un agente aversivo, preferiblemente en donde el agente aversivo se selecciona del grupo que consiste en eméticos, antagonistas, agentes de sabor amargo, irritantes, agentes gelificantes y mezclas de los mismos.
13. La forma de dosificación sólida oral de la reivindicación 1, en donde el núcleo comprende un carbómero.
- 10 14. Un proceso para preparar una forma de dosificación sólida oral que comprende preparar una pluralidad de partículas por (i) la granulación de un agonista opioide y un carbómero para formar gránulos del núcleo; (ii) el recubrimiento o granulación de los gránulos del núcleo con un polímero acrílico neutro y lactosa para obtener partículas o gránulos de liberación controlada; (iii) el recubrimiento o granulación de las partículas o gránulos de liberación controlada con metilcelulosa y un carbómero para obtener partículas o gránulos de liberación controlada resistentes al alcohol; y (iv) la compresión de las partículas o gránulos de liberación controlada resistentes al alcohol en un comprimido.
- 15 15. Una forma de dosificación sólida oral según cualquiera de las reivindicaciones 1-14 para uso en un método de tratamiento.
- 20 16. La forma de dosificación sólida oral de la reivindicación 1, en donde la extracción a los 10 minutos y/o 60 minutos es menos de aproximadamente el 90%, menos de aproximadamente el 80%, menos de aproximadamente el 70%, menos de aproximadamente el 60%, menos de aproximadamente el 50%, menos de aproximadamente el 40%, menos de aproximadamente el 30%, menos de aproximadamente el 20%, menos de aproximadamente el 10%, menos de aproximadamente el 8%, menos de aproximadamente el 6%, menos de aproximadamente el 4%, menos de aproximadamente el 2%, menos de aproximadamente el 1%, menos de aproximadamente el 0,8%, menos de aproximadamente el 0,6%, menos de aproximadamente el 0,4%, o menos de aproximadamente el 0,2%, sobre la base de ensayos de extracción tanto calentados como no calentados, mediante los cuales la forma de dosificación se mezcla o se machaca y se mezcla con 30 mL de un disolvente.
- 25

Gránulos de 10 mg de Oxidodona HCl NE, NE al 93,7%, sin aditivos de adhesión, Disolución en 900 ml de Fluido Gástrico Simulado (SGF)

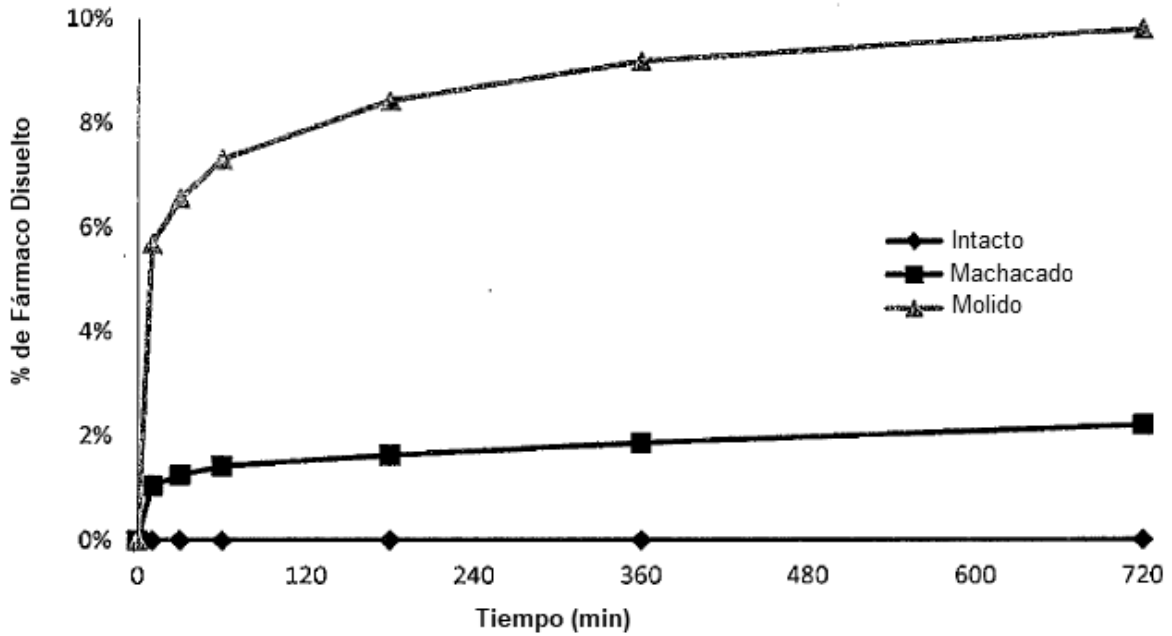


FIGURA 1A

Gránulos de 10 mg de Oxidodona HCl NE, NE al 93,7%, con HPMC E5 como aditivo de adhesión, Disolución en 900 ml de Fluido Gástrico Simulado (SGF)

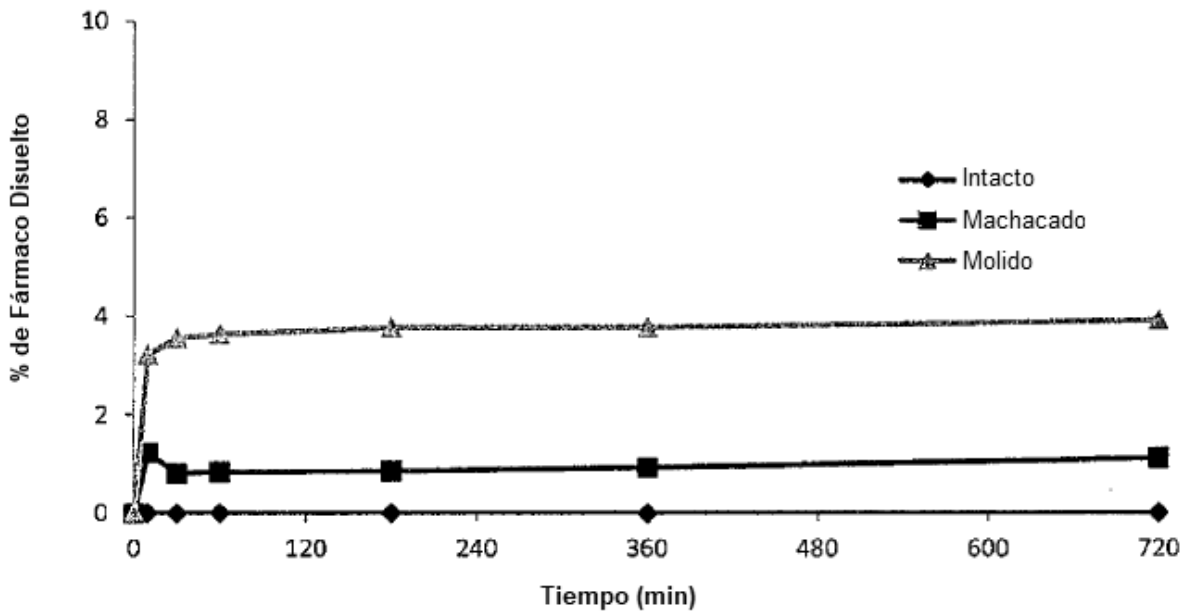


FIGURA 1B



Gránulos de 10 mg de Oxidodona HCl NE, NE al 93,7%, con Nonoxinol 9 (al 10% p/p respecto a API) como aditivo de adhesión. Disolución en 900 ml de Fluido Gástrico Simulado (SGF)

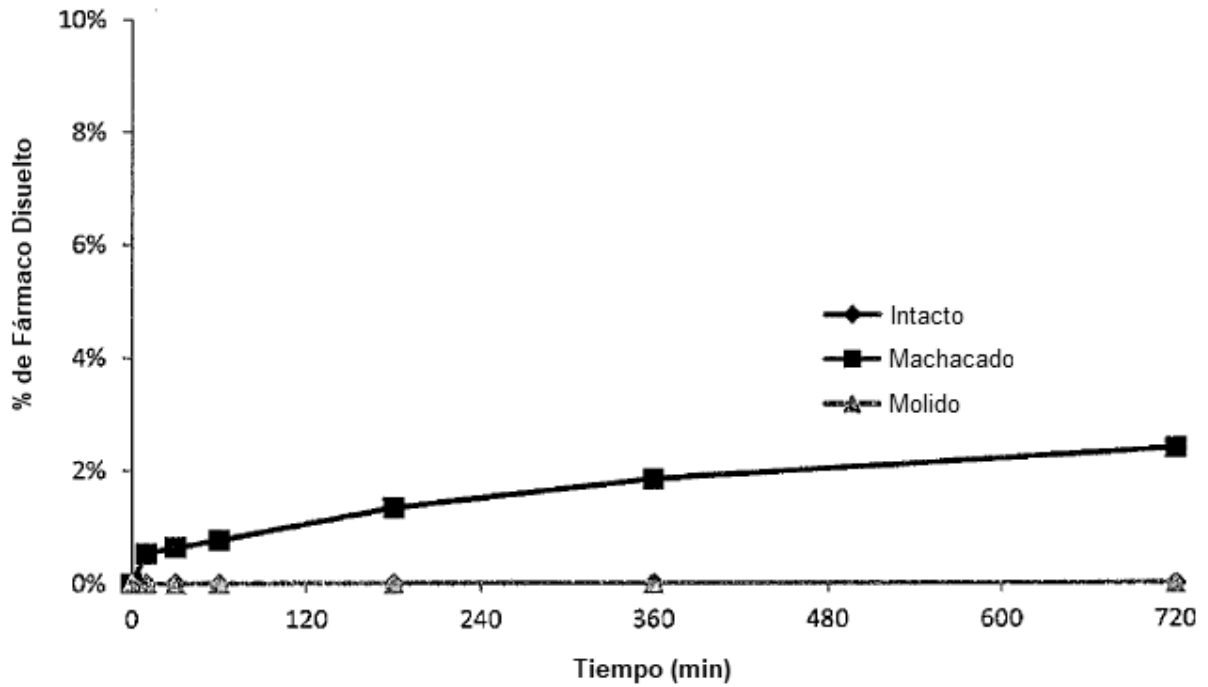


FIGURA 1C

Gránulos de 10 mg de Oxidodona HCl NE, NE al 93,7%, con Carbopol® 71G (al 5% p/p respecto a API) como aditivo de adhesión. Disolución en 900 ml de Fluido Gástrico Simulado (SGF)

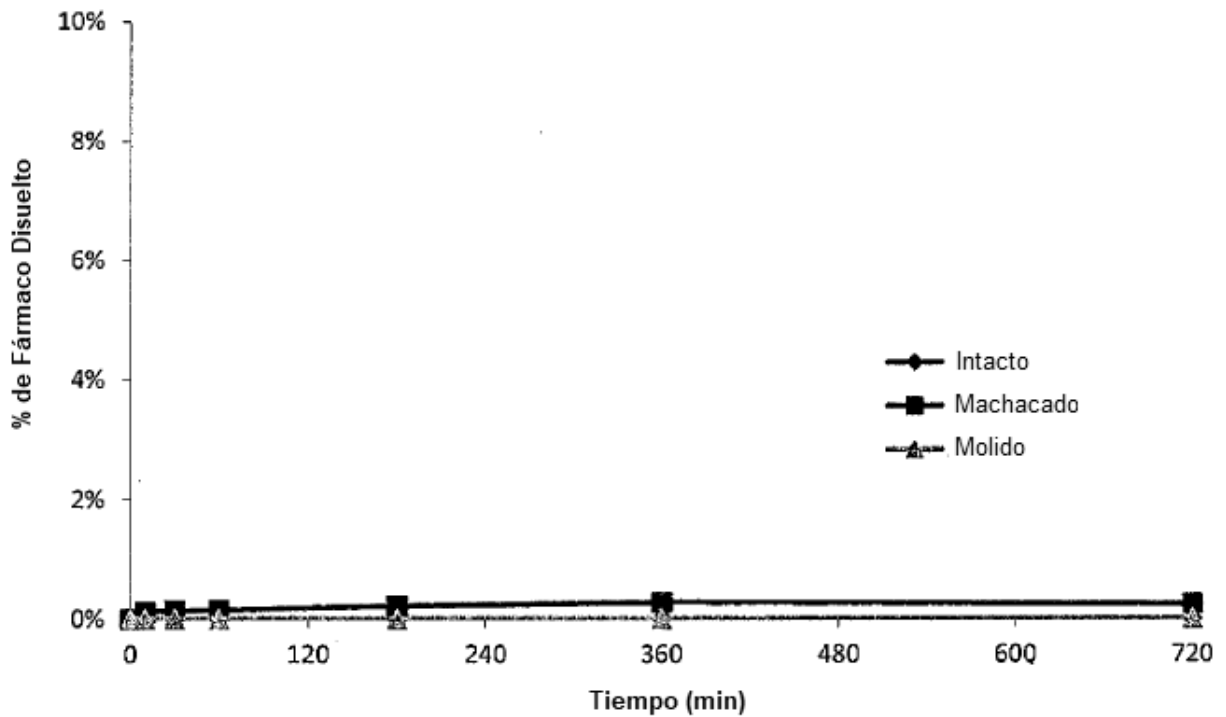


FIGURA 1D

Gránulos de 10 mg de Oxidodona HCl NE con y sin MC A40M Interno. Disolución en 900 ml de Fluido Gástrico Simulado (SGF)

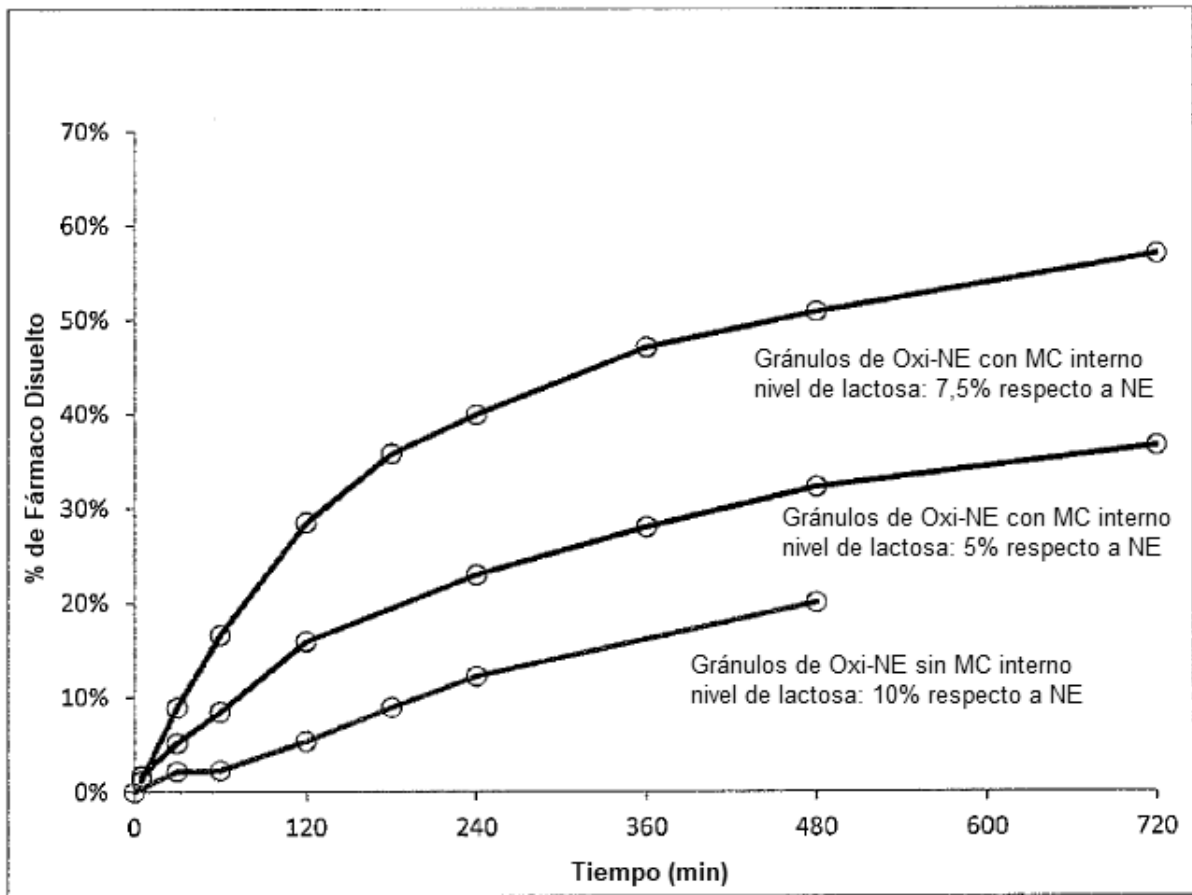


FIGURA 2

Gránulos de 10 mg de Oxidodona HCl NE (tamaño > 600 µm) Relación Oxidodona:NE: 1,9, Lactosa a NE: 5% .  
 Disolución en 900 ml de Fluido Gástrico Simulado (SGF)

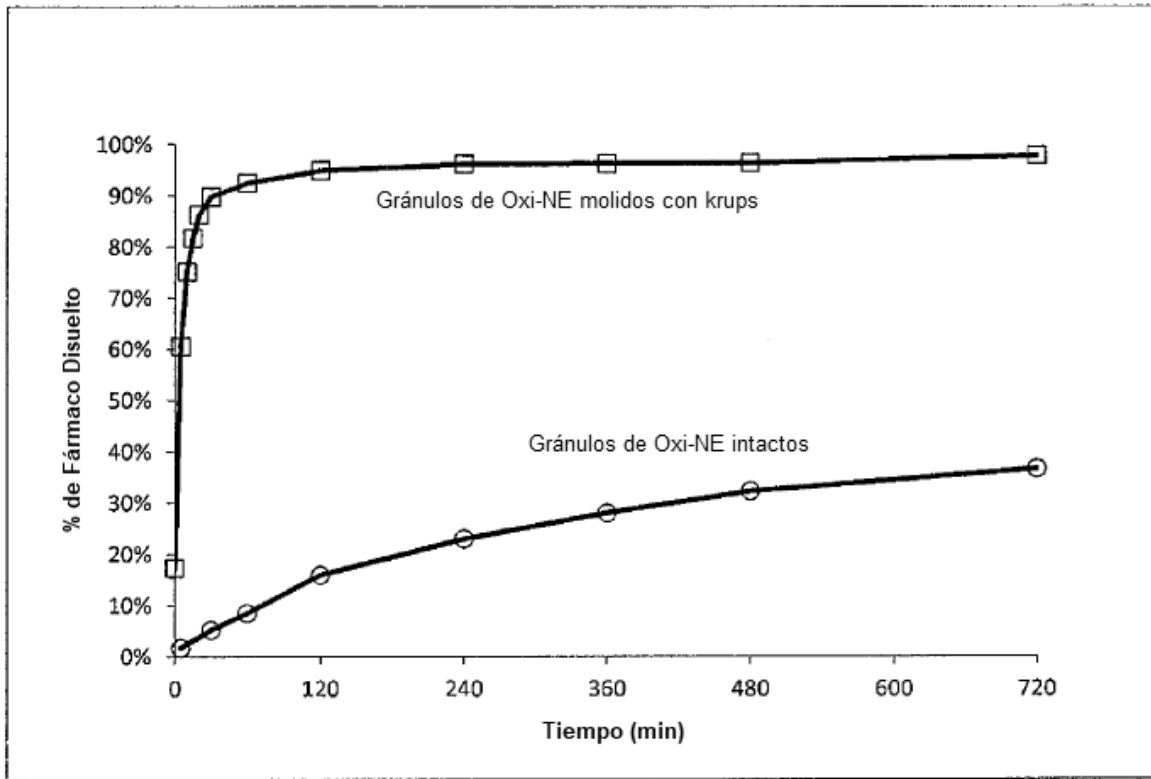


FIGURA 3A

Gránulos de 10 mg de Oxidodona HCl NE (tamaño < 600 µm) Relación Oxidodona:NE: 1,56, Lactosa a NE: 5% .  
 Disolución en 900 ml de Fluido Gástrico Simulado (SGF)

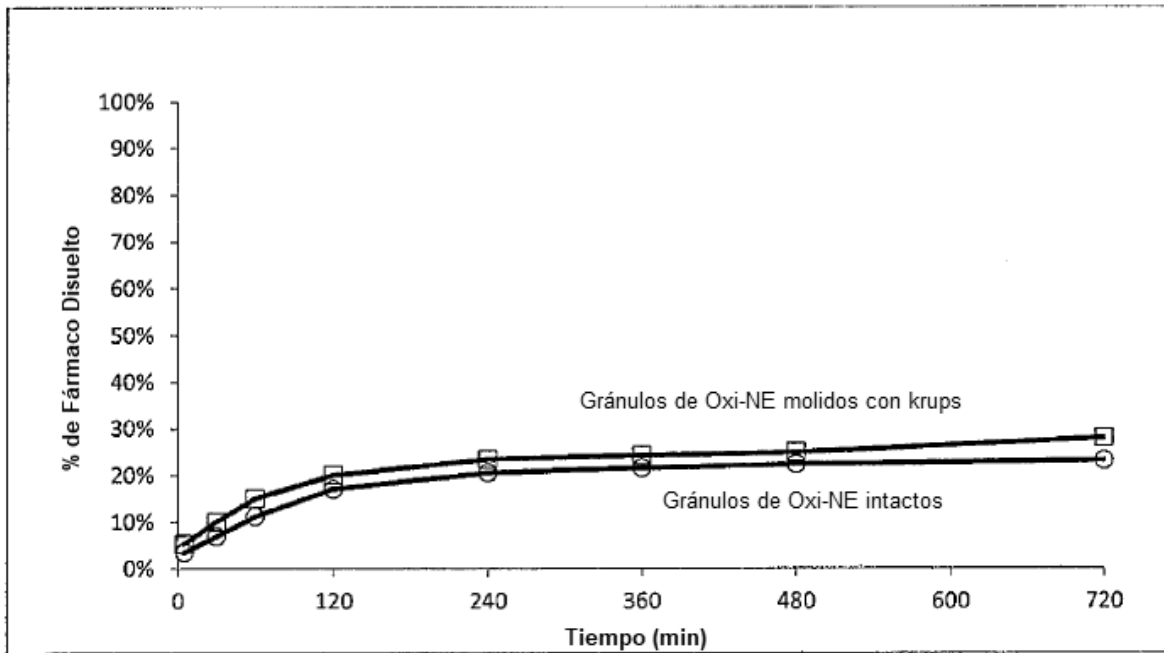


FIGURA 3B

Gránulos de 10 mg de Oxycodona HCl NE (tamaño > 600 µm) Relación Oxycodona:NE: 1,9, lactosa a NE: 7,5% .  
 Disolución en 900 ml de Fluido Gástrico Simulado (SGF)

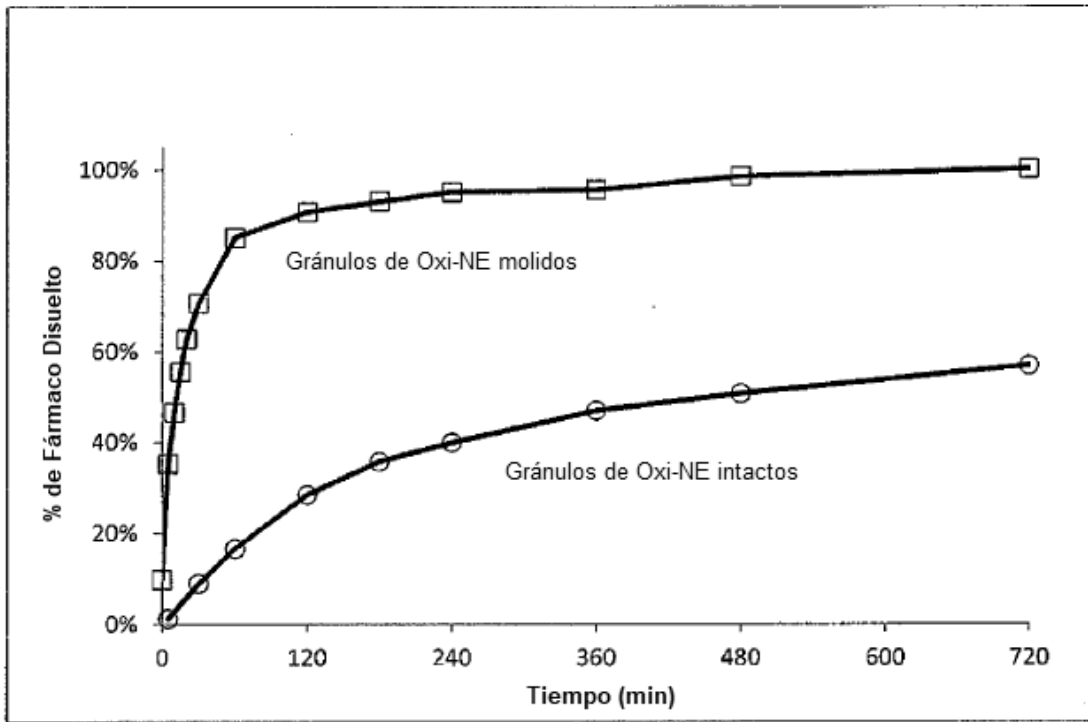


FIGURA 4A

Gránulos de 10 mg de Oxycodona HCl NE (tamaño < 600 µm) Relación Oxycodona:NE: 1,20, lactosa a NE: 7,5% .  
 Disolución en 900 ml de Fluido Gástrico Simulado (SGF)

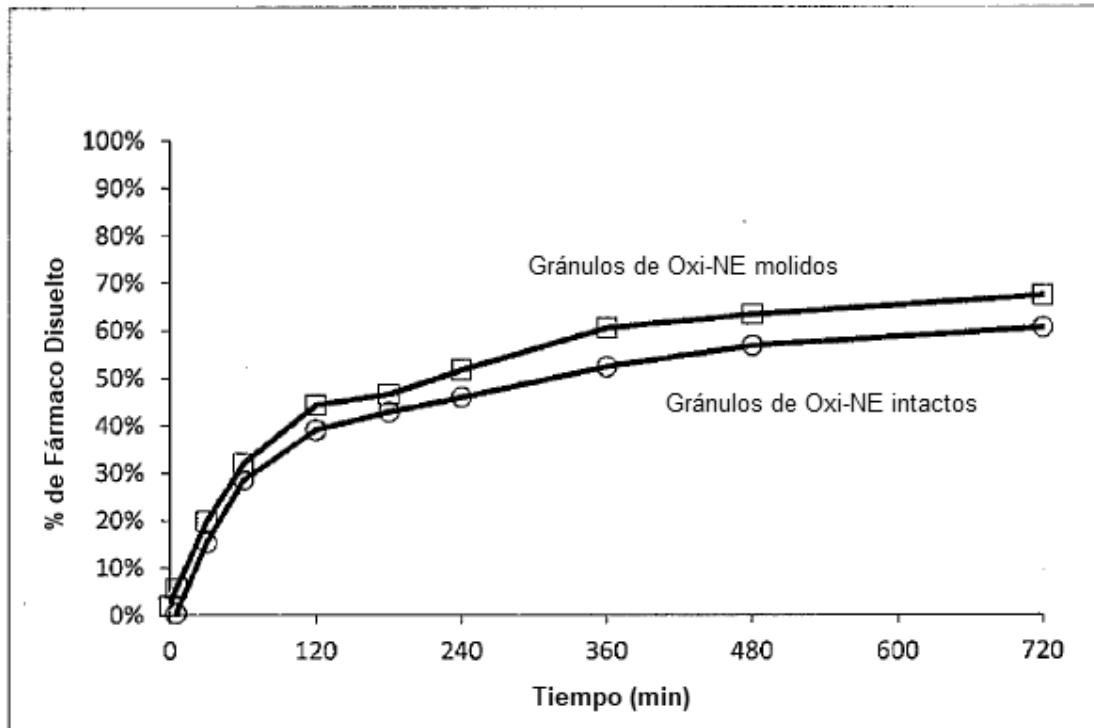


FIGURA 4B

Gránulos de 10 mg de Oxidona HCl NE (tamaño < 600  $\mu\text{m}$ ) Relación Oxidona:Cbp:NE: 1:0,37:20. Disolución en 900 ml de Fluido Gástrico Simulado (SGF)

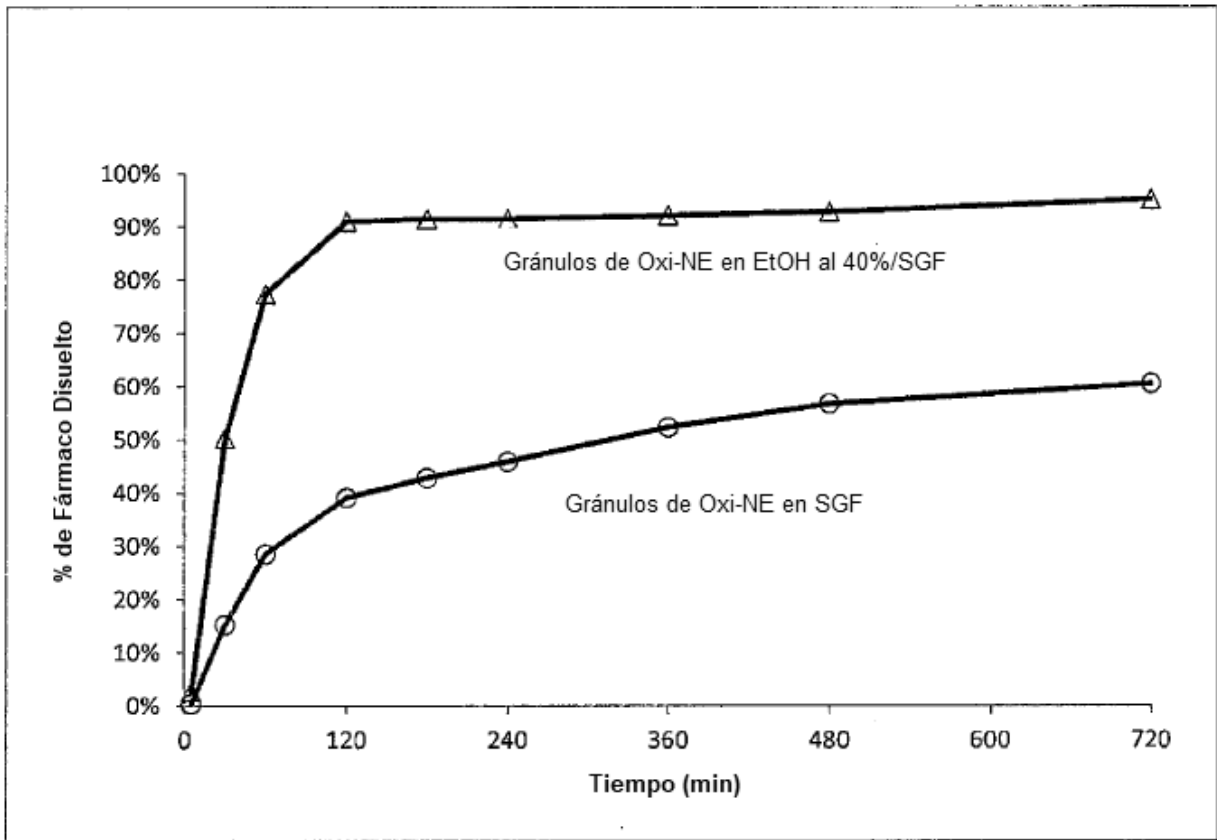


FIGURA 5

Gránulos de 10 mg de Oxidodona HCl NE. Disolución en EtOH al 40%/SGF

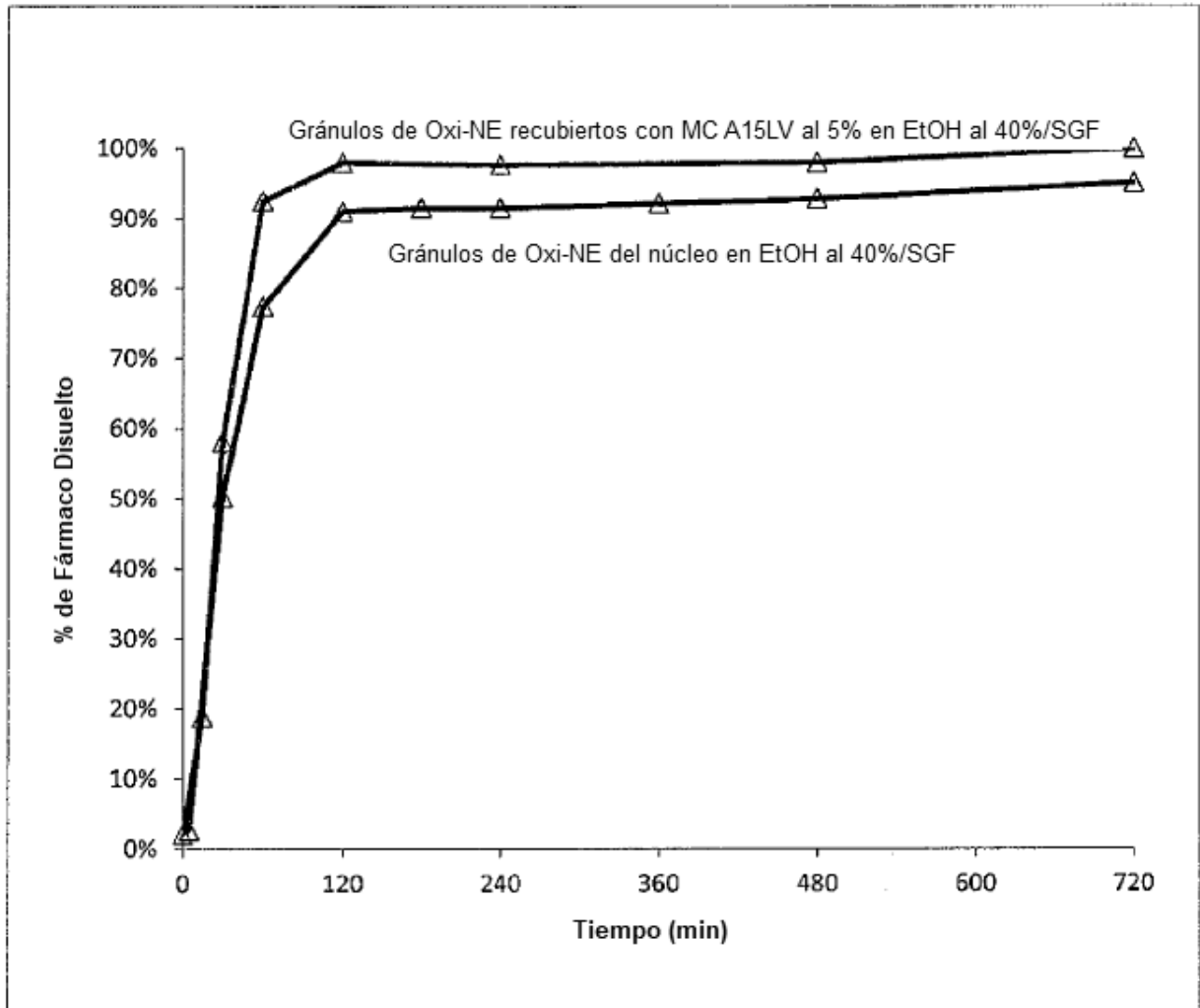


FIGURA 6

Gránulos de 10 mg de Oxidodona HCl NE. Disolución en EtOH al 40%/SGF

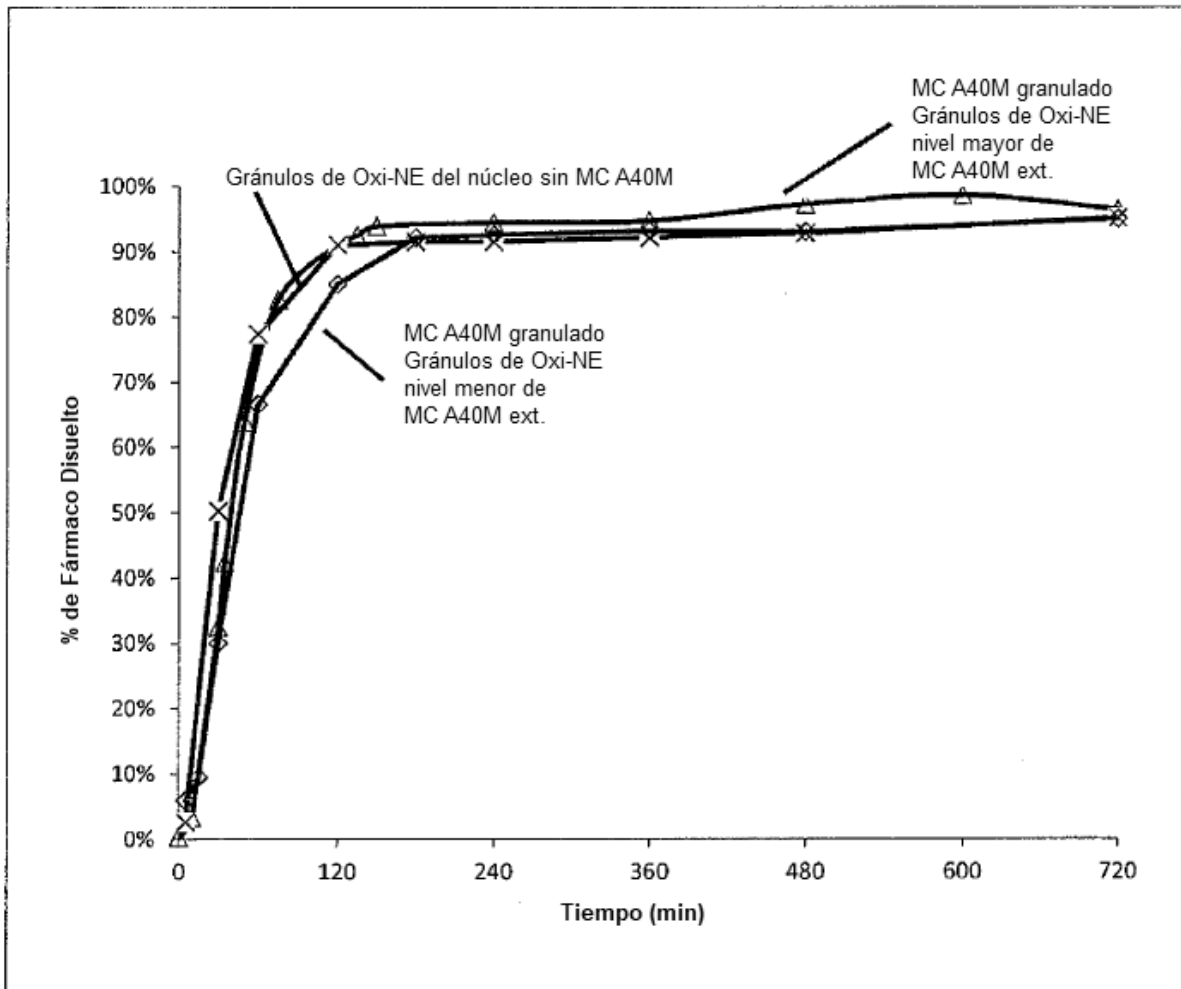


FIGURA 7

Gránulos de 10 mg de Oxidodona HCl NE. Disolución en EtOH al 40%/SGF

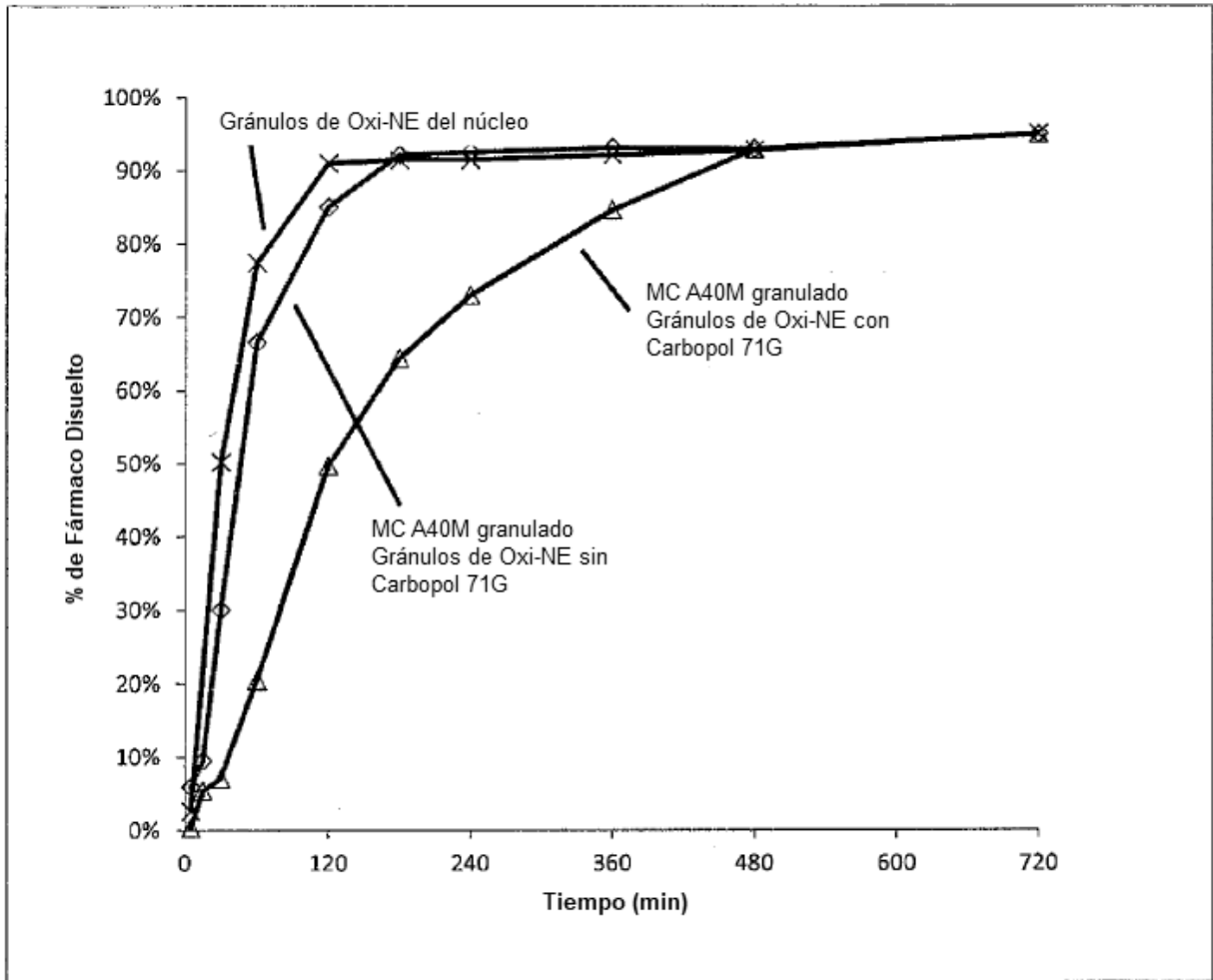


FIGURA 8



Gránulos de 10 mg de Oxidodona HCl NE. Disolución en EtOH al 40%/SGF

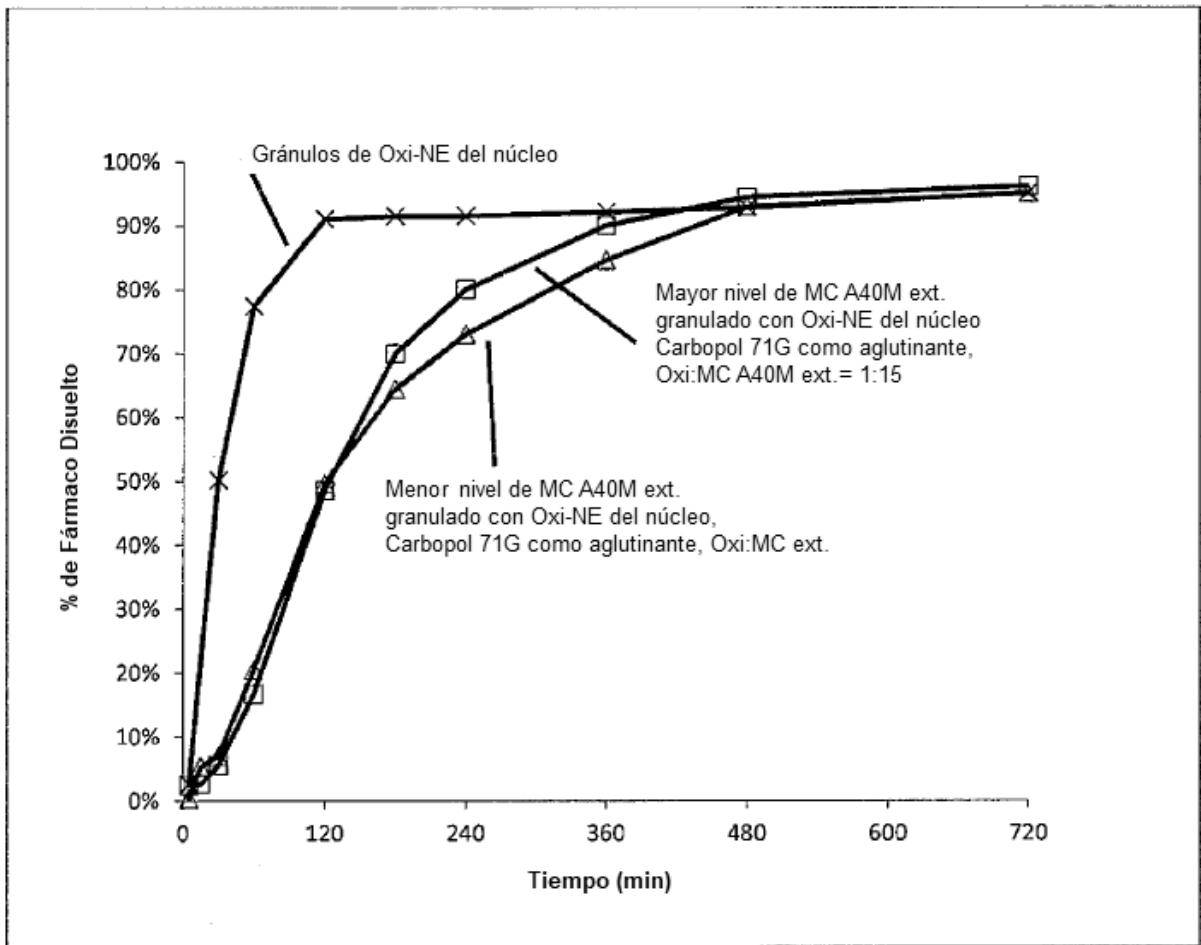


FIGURA 9

Gránulos y comprimidos de 10 mg de Oxidodona HCl NE. Disolución en 900 ml de Fluido Gástrico Simulado (SGF)

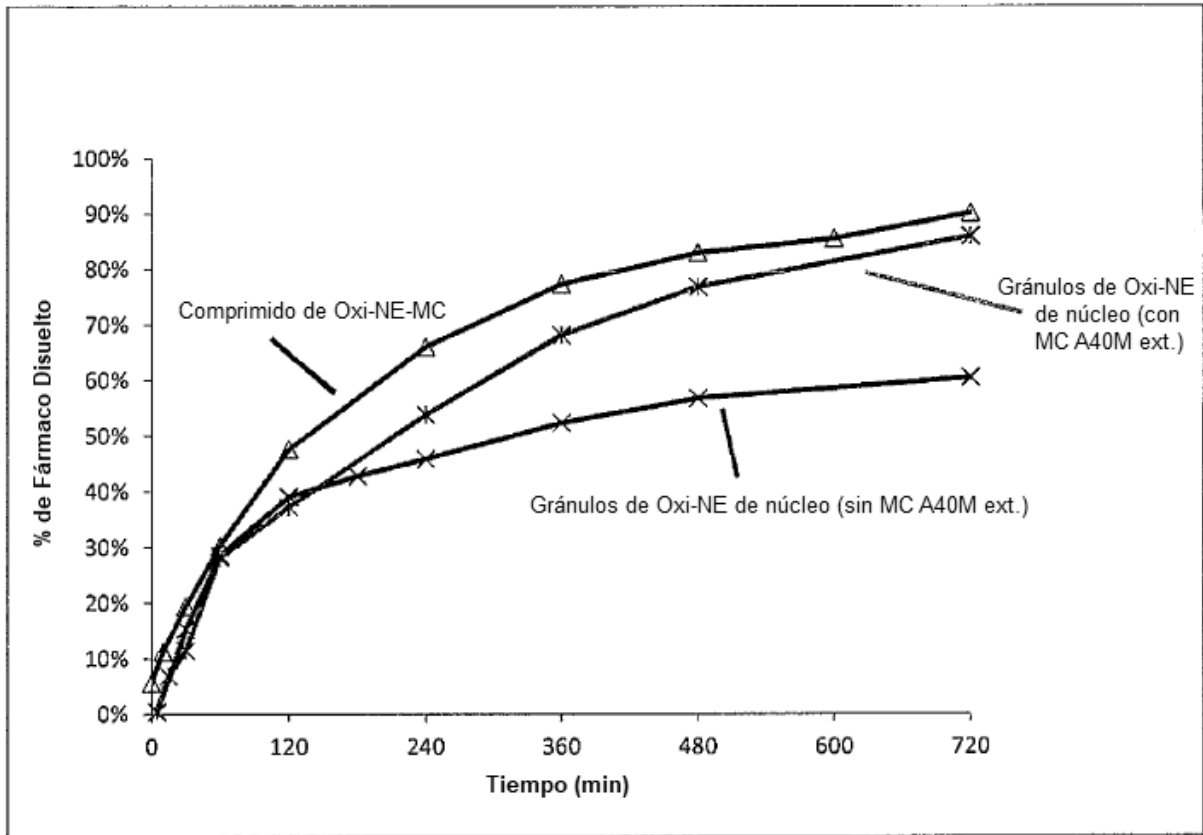


FIGURA 10

Gránulos de 10 mg de Oxycodona HCl NE. Disolución en 900 ml de Fluido Gástrico Simulado (SGF)

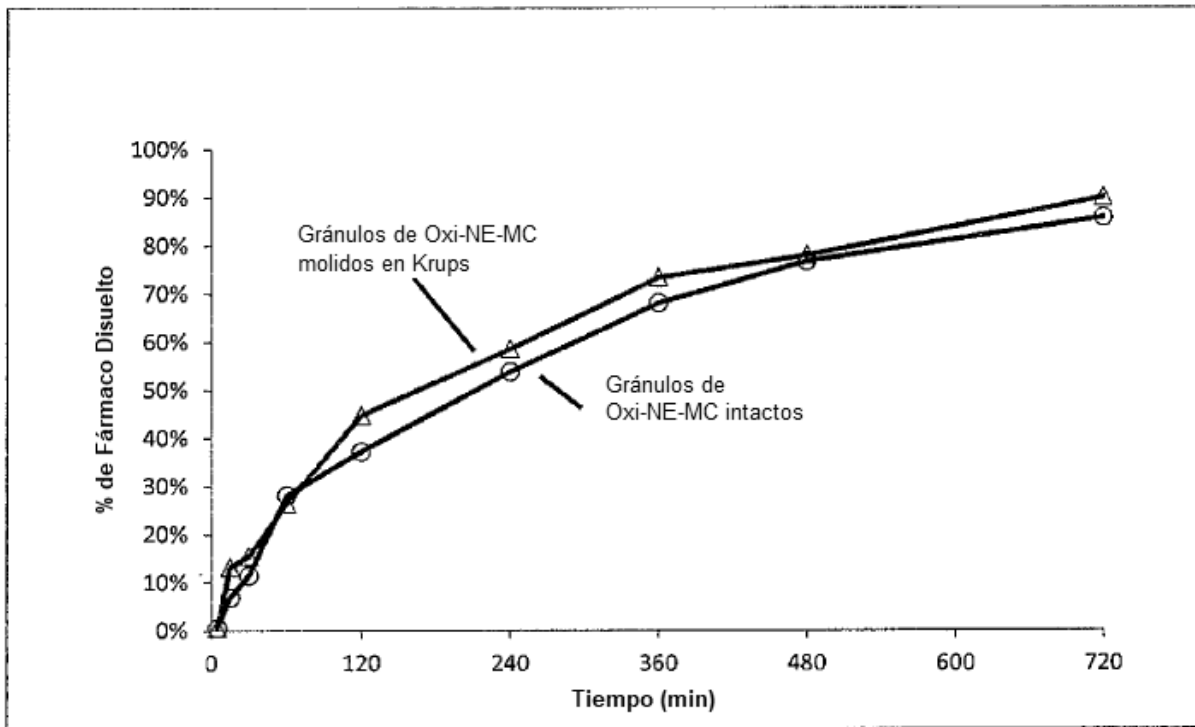


FIGURA 11

**Resistencia a la Adulteración-resistencia a la machacadura-liberación de gránulos machacados en comparación con gránulos intactos**

Comprimido de 10 mg de Oxidodona HCl NE/MC. Disolución en 900 ml de Fluido Gástrico Simulado (SGF)

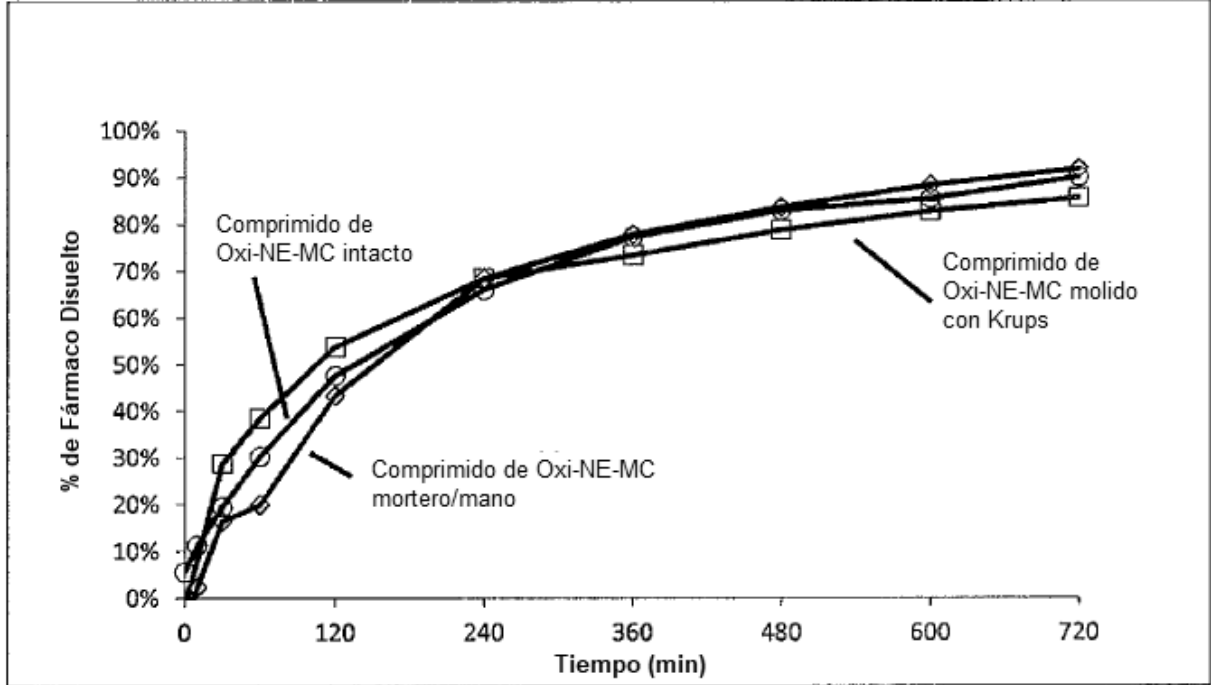


FIGURA 12A

**Resistencia al Alcohol**

Comprimido de 10 mg de Oxidodona HCl NE/NE en 900 ml de SGF y EtOH al 40%/SGF

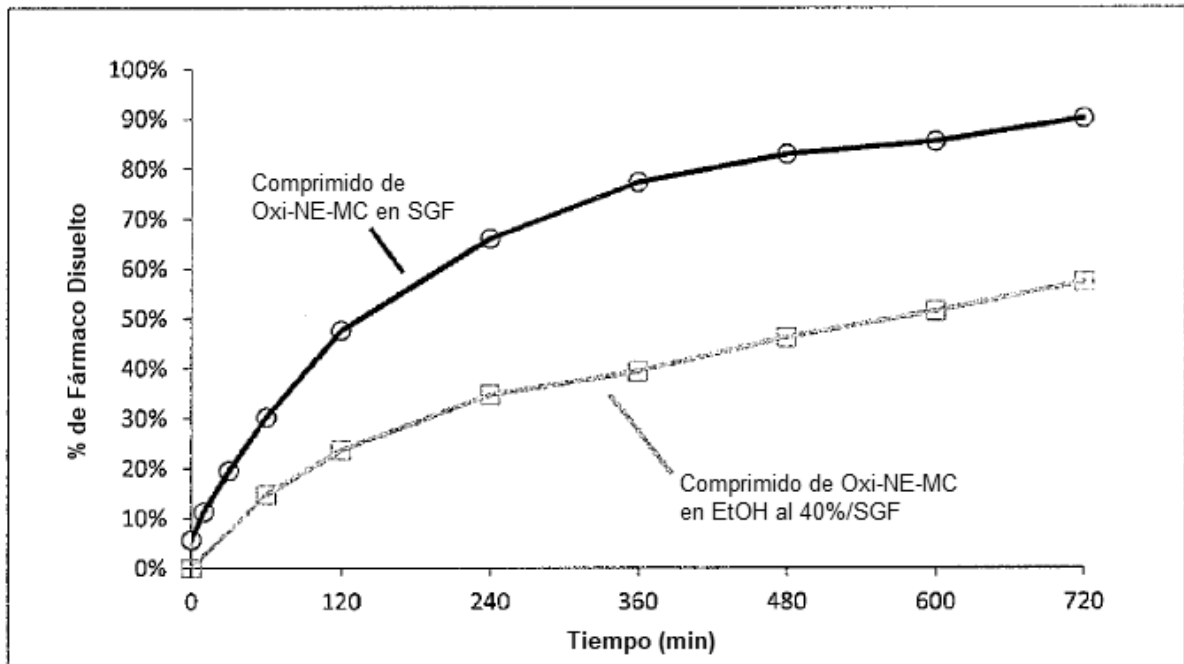


FIGURA 12B

Comprimido de 10 mg de Oxidodona HCl NE/MC (Molido con Molinillo de Café). Extracción con un Pequeño Volumen de Disolvente (10 minutos)

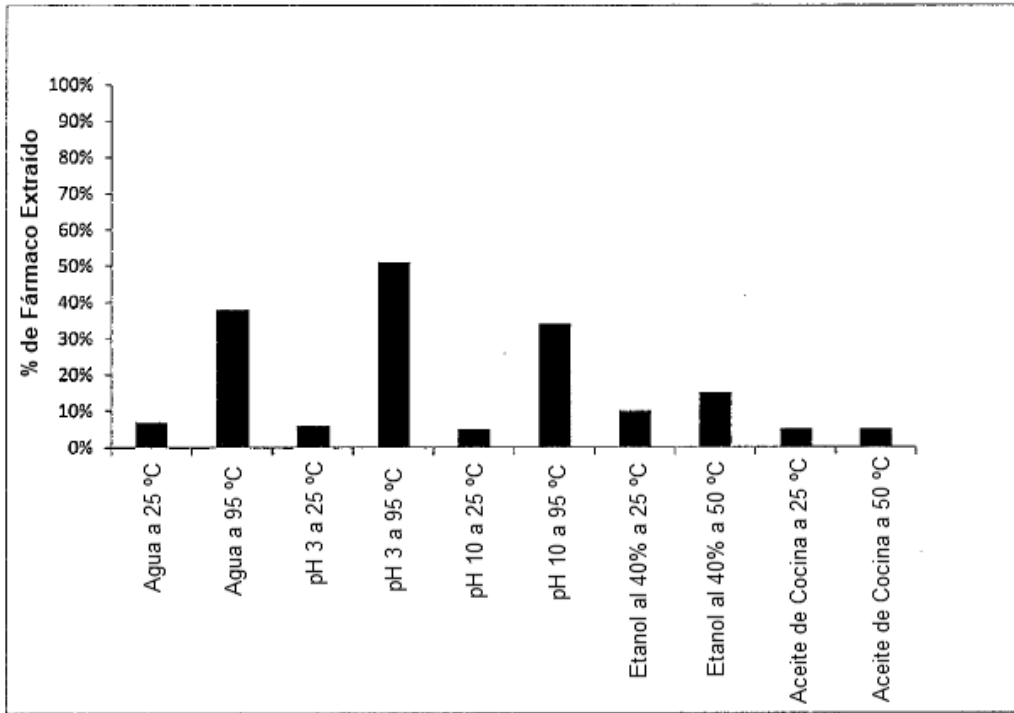


FIGURA 13A

Comprimido de 10 mg de Oxidodona HCl NE/MC (Molido con Molinillo de Café). Extracción con un Pequeño Volumen (60 minutos)

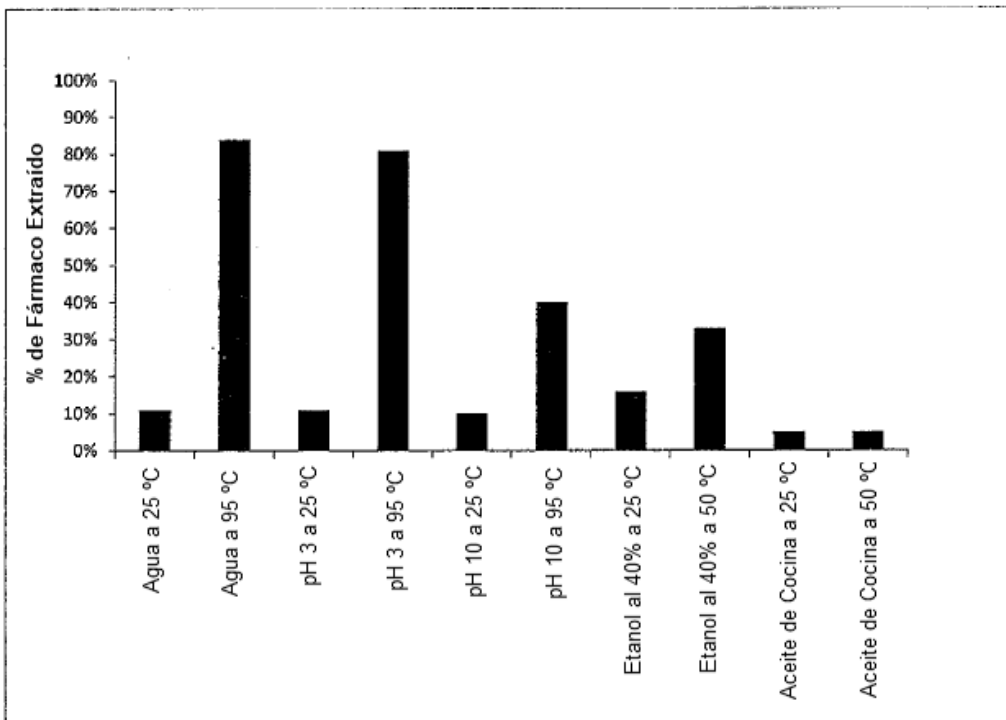


FIGURA 13B

Comprimido de 10 mg de Oxidodona HCl NE/MC (Molido con Molinillo de Café). Jeringabilidad

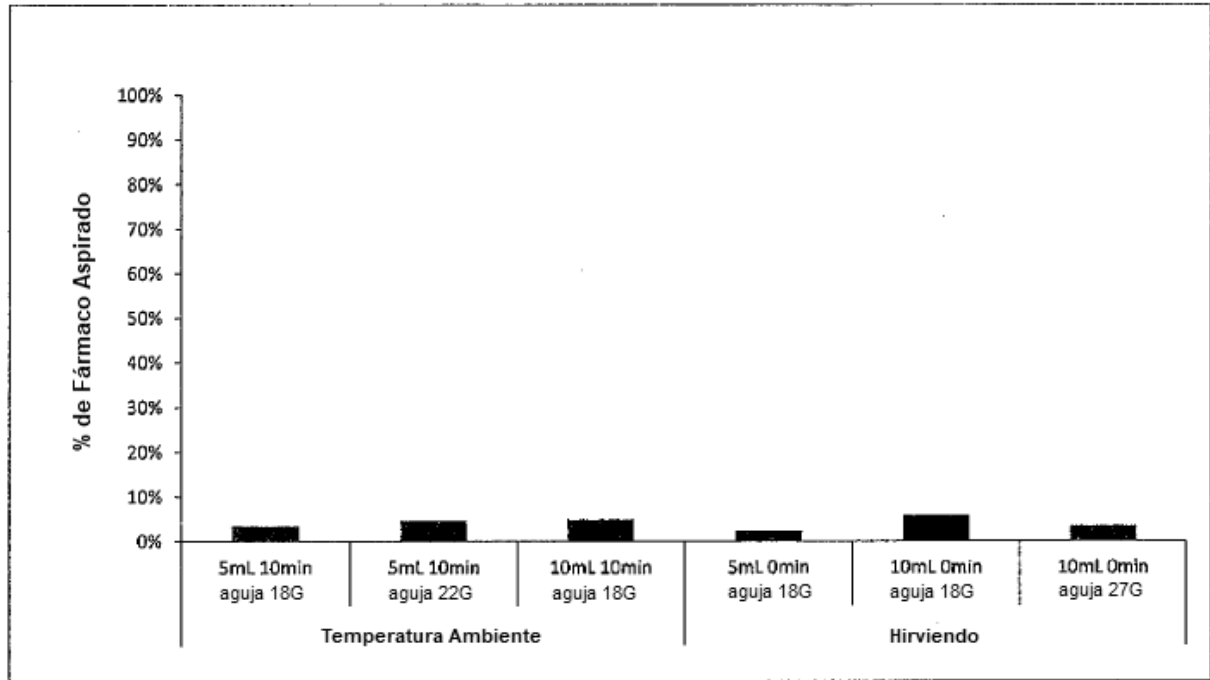


FIGURA 14

Gránulos y comprimido de 15 mg de Sulfato de Morfina NE/MC. Disolución en 900 ml de Fluido Gástrico Simulado (SGF)

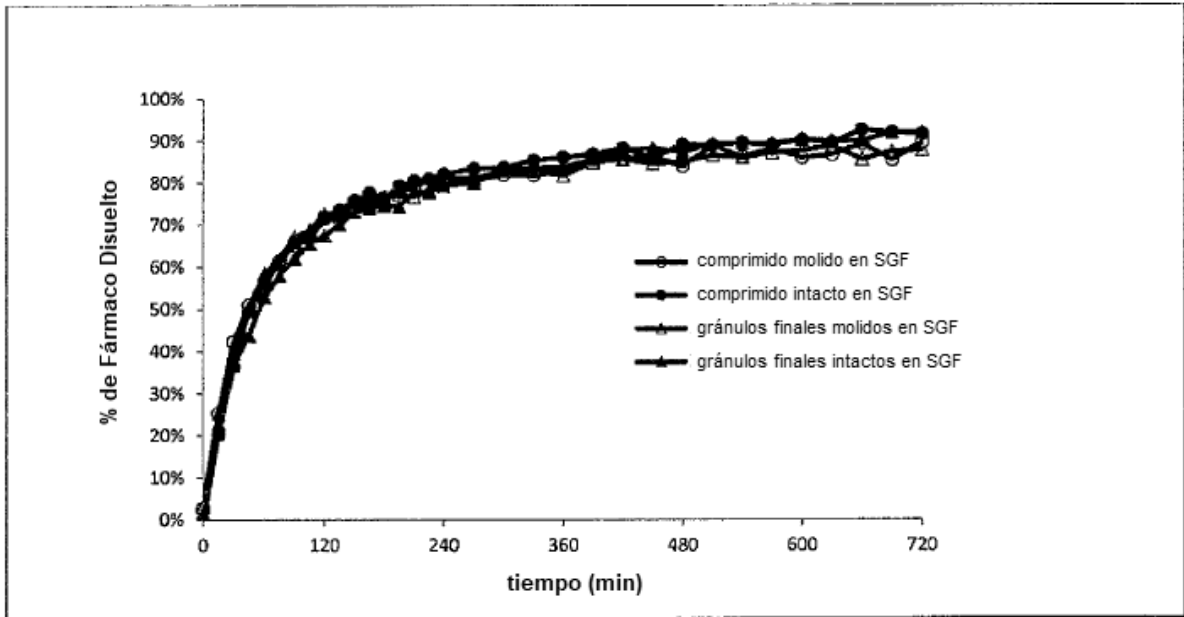


Figura 15A

Comprimido de 15 mg de Sulfato de Morfina NE/MC. Disolución en 900 ml de Fluido Gástrico Simulado (SGF) y Etanol al 40%/SGF

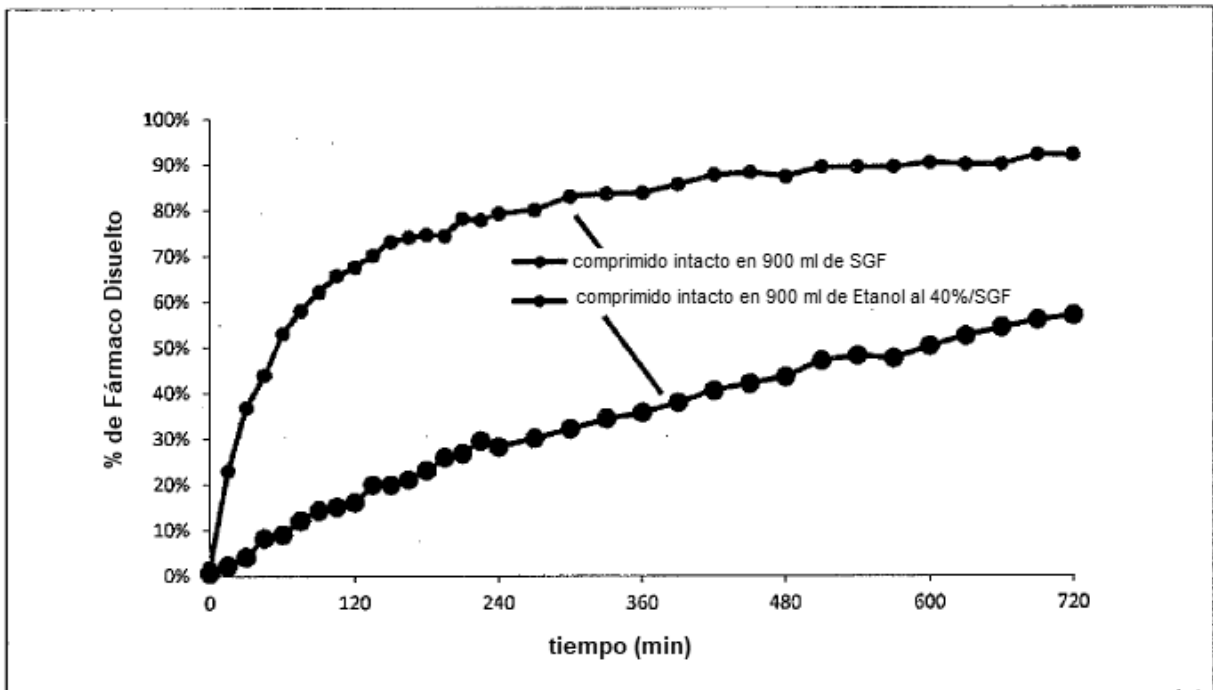


Figura 15B

Gránulos y comprimido de 10 mg de Oxidona HCl/5mg de Naloxona HCl. Disolución en 900 ml de Fluido Gástrico Simulado (SGF)

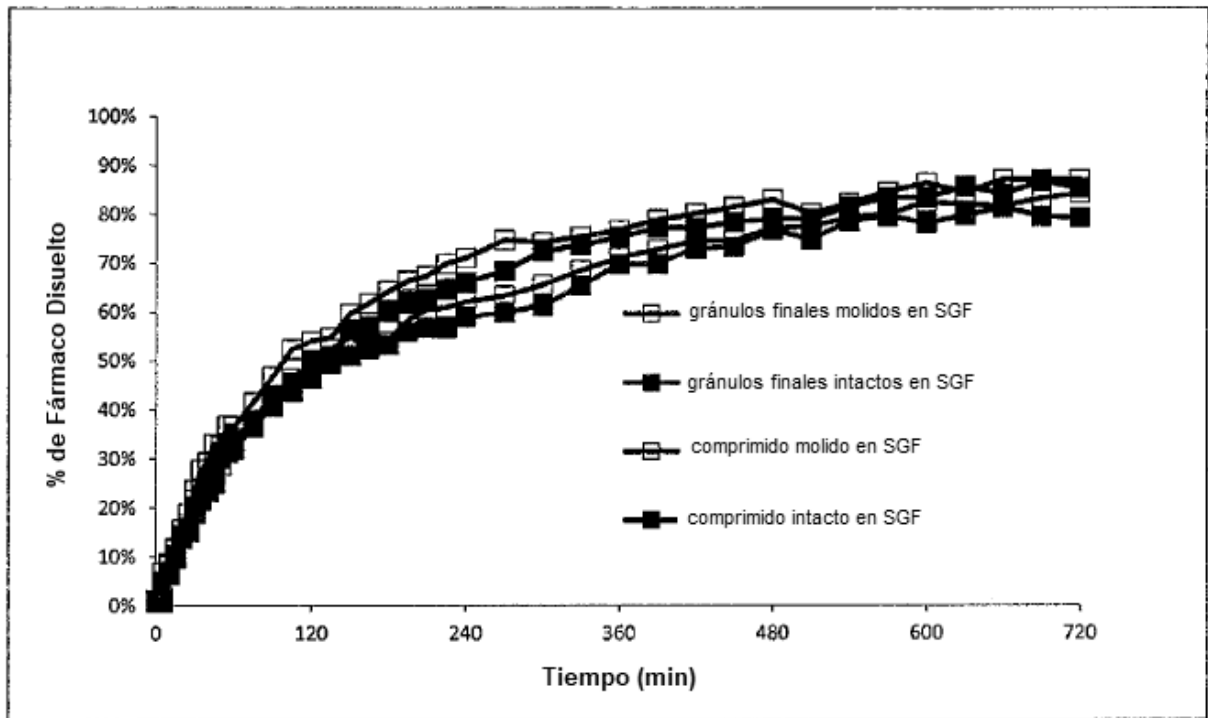


Figura 16



Gránulos de 200 mg de Morfina NE con Diferentes Rellenos Internos. Disolución en 900 ml de Fluido Gástrico Simulado (SGF)

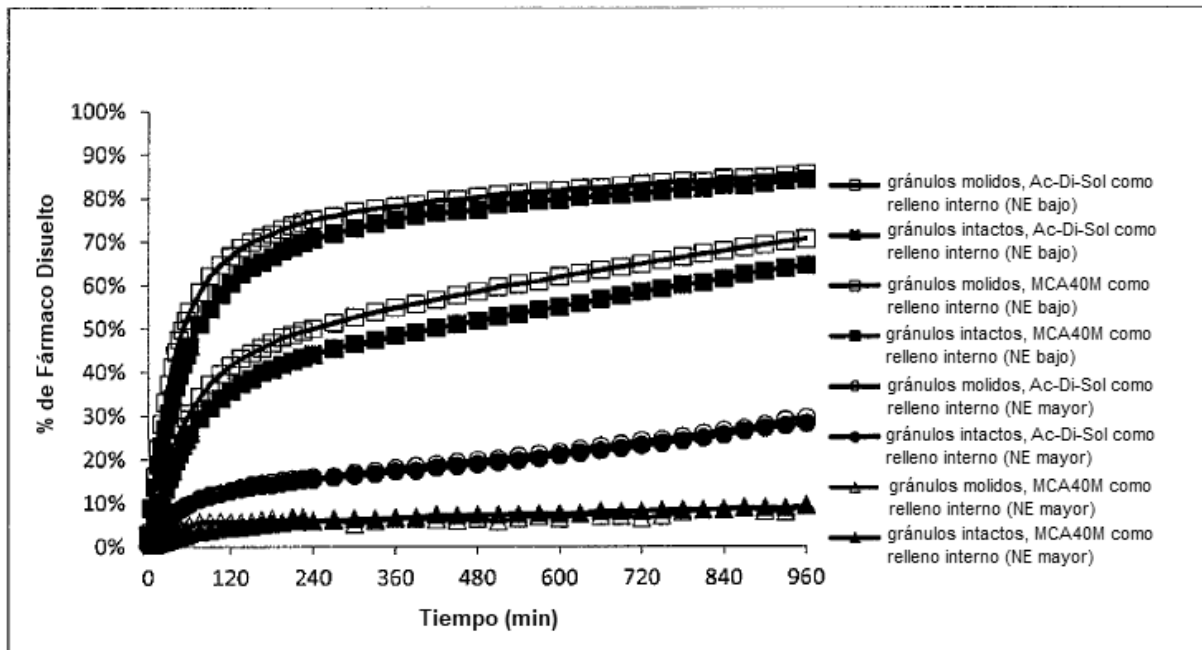


Figura 17

Comprimido de 15 mg de Sulfato de Morfina NE/MC (Molido con Molinillo de Café). Jeringabilidad

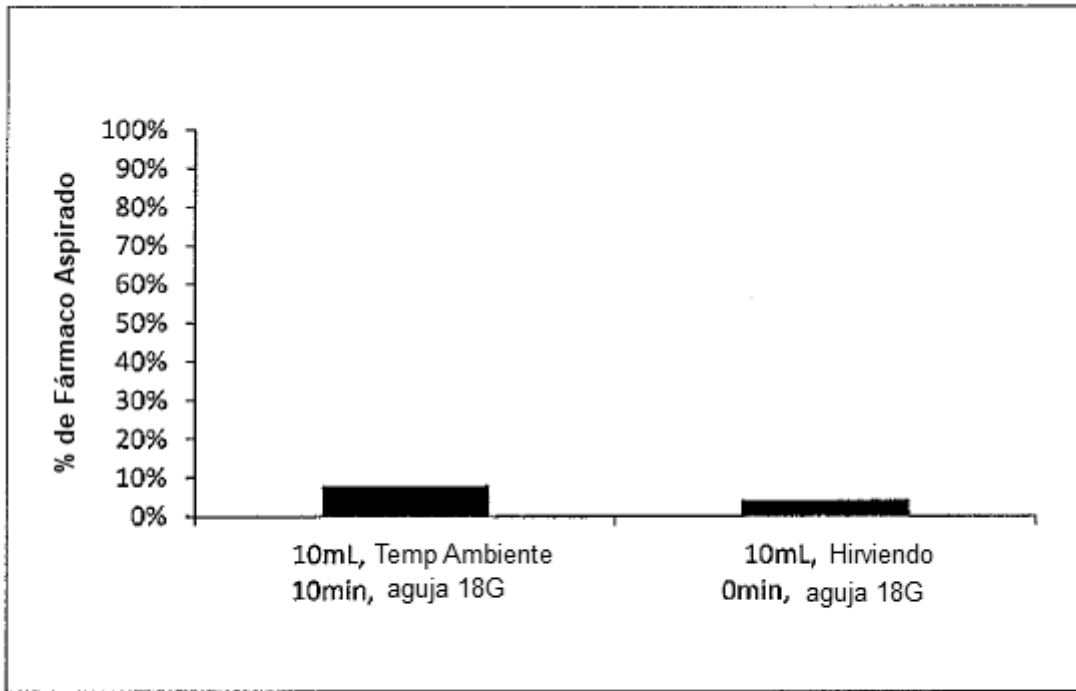


Figura 18A

Comprimido de 15 mg de Sulfato de Morfina NE/MC (Molido con Molinillo de Café). Extracción con un Volumen Pequeño

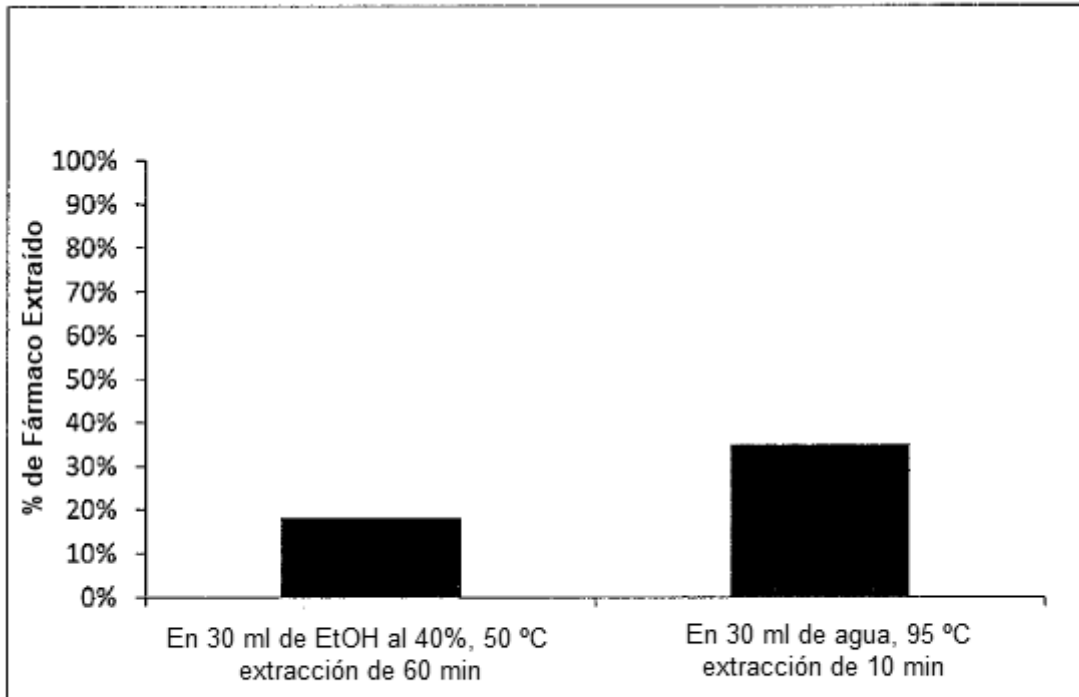


Figura 18B

Comprimido de 10 mg de Oxidodona HCl/5 mg de Naloxona HCl NE/MC (Molido con Molinillo de Café). Jeringabilidad

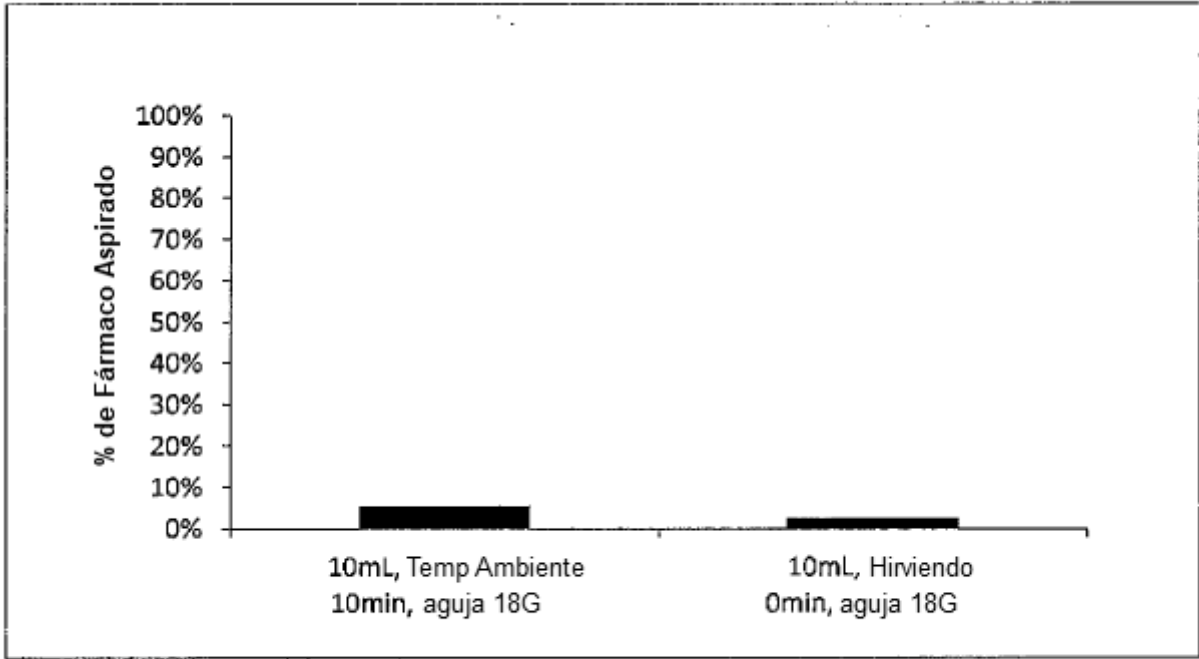


Figura 19A

Comprimido de 10 mg de Oxidodona HCl/5 mg de Naloxona HCl NE/MC (Molido con Molinillo de Café). Extracción con un Volumen Pequeño

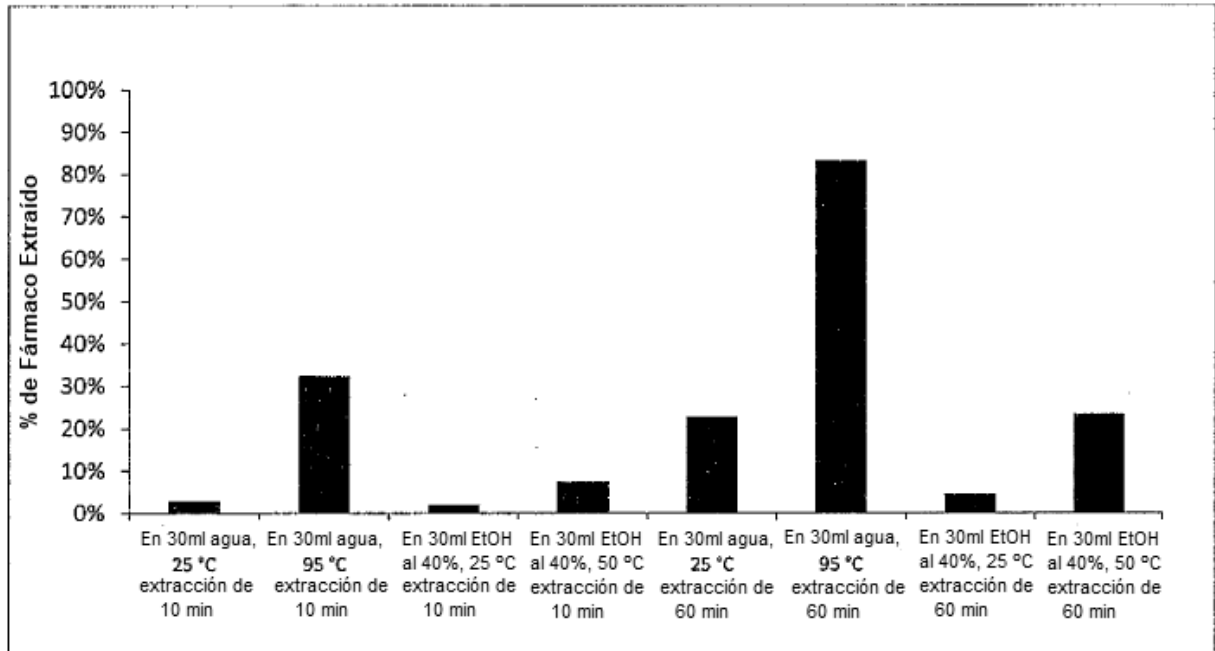


Figura 19B

Gránulos de 200 mg de Sulfato de Morfina NE con Diferentes Rellenos Internos (Molido con Molinillo de Café).  
Jeringabilidad

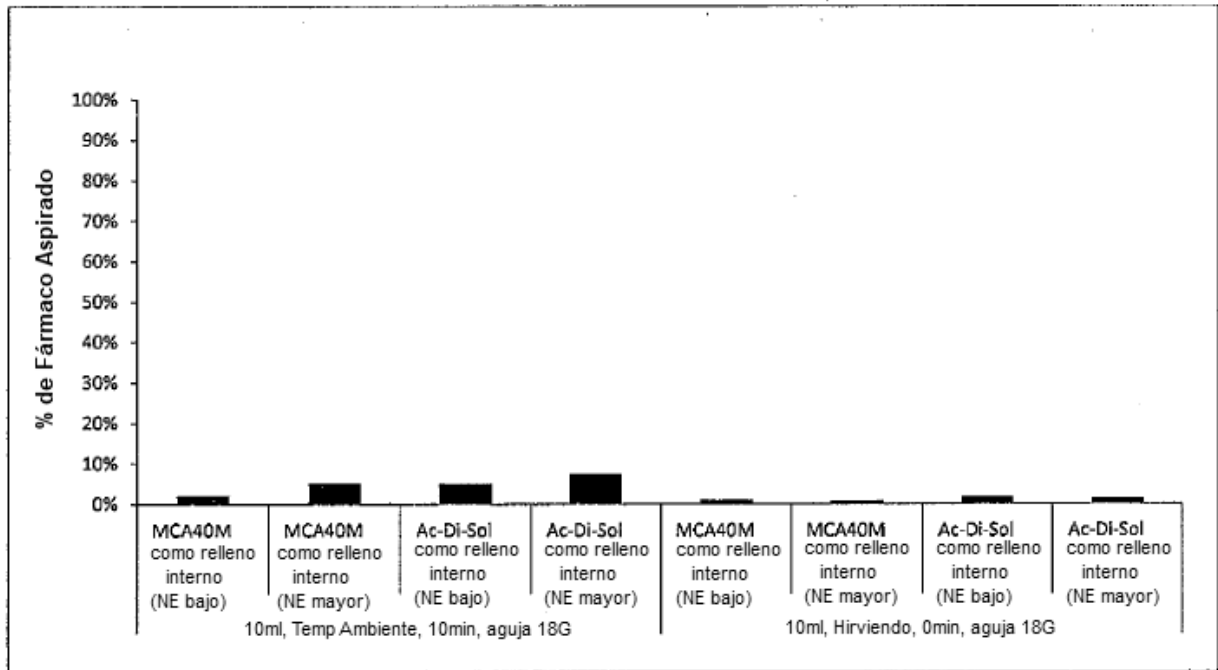


Figura 20A

Gránulos de 200 mg de Sulfato de Morfina NE con Diferentes Rellenos Internos (Molido con Molinillo de Café).  
Extracción con un Volumen Pequeño

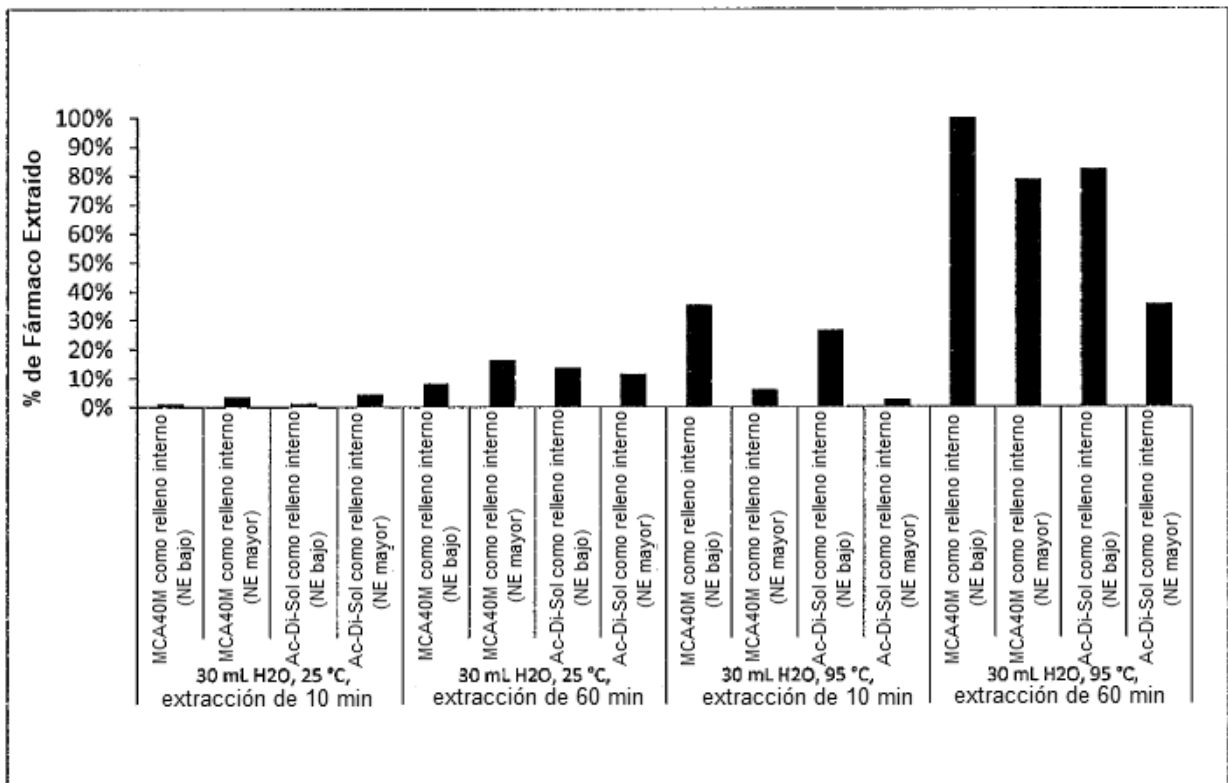


Figura 20B

Gránulos de 200 mg de Morfina NE Usando Diferentes Formadores de Poros. Disolución en 900 ml de Fluido Gástrico Simulado (SGF)

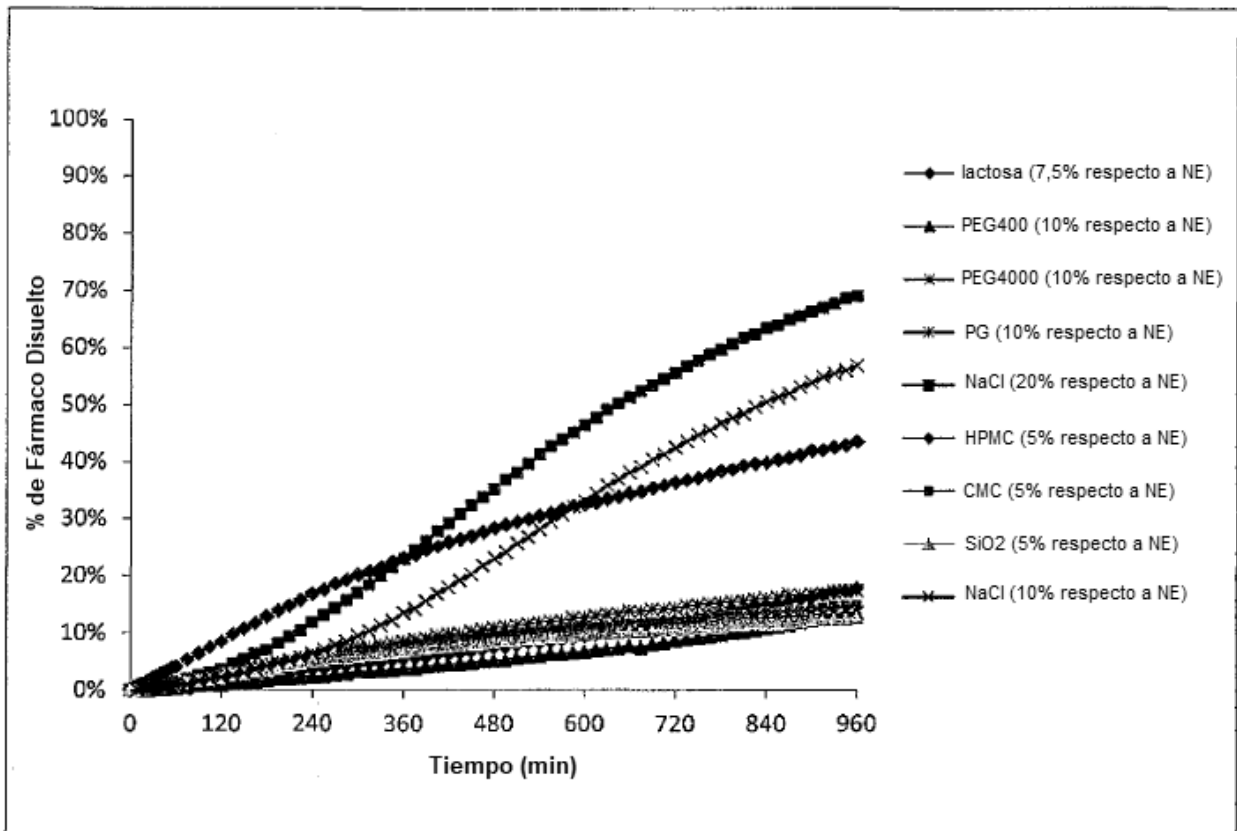


Figura 21

Gránulos de 200 mg de Sulfato de Morfina NE Usando HPMC como Formador de Poros. Disolución en 900 ml de Fluido Gástrico Simulado (SGF)

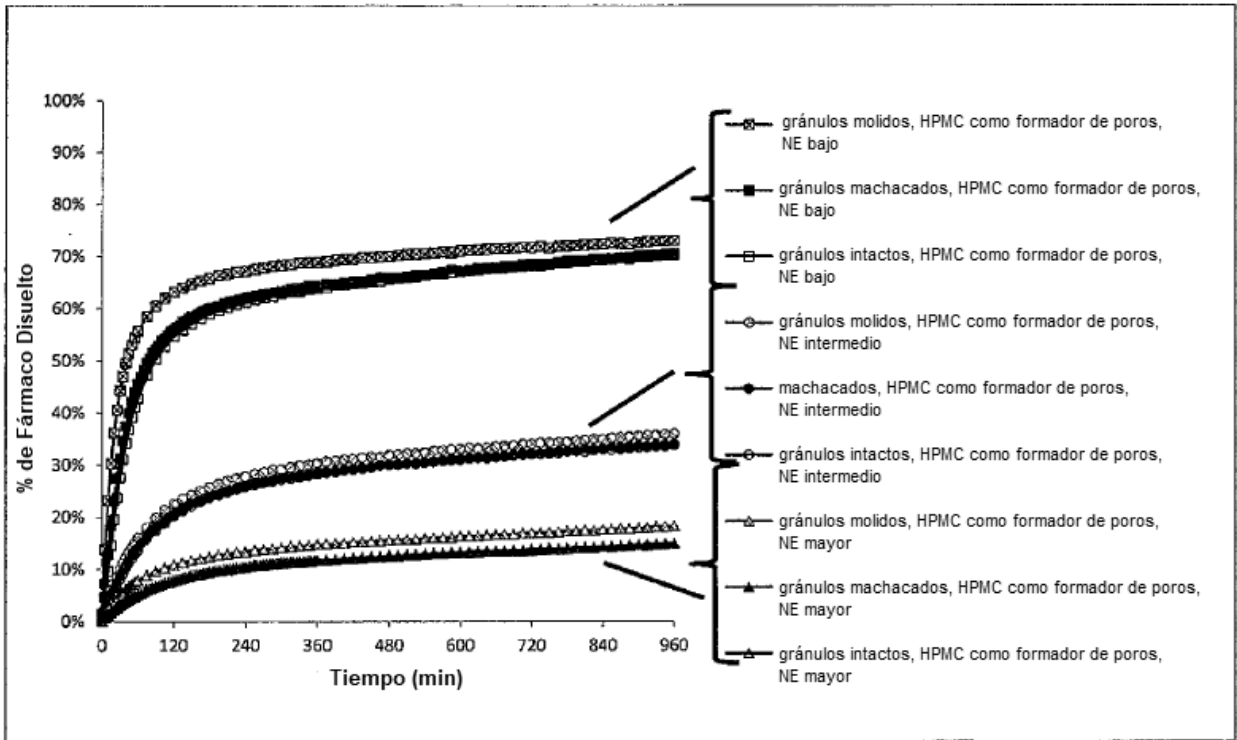


Figura 22

Gránulos de 200 mg de Sulfato de Morfina NE Usando NaCl como Formador de Poros. Disolución en 900 ml de Fluido Gástrico Simulado (SGF)

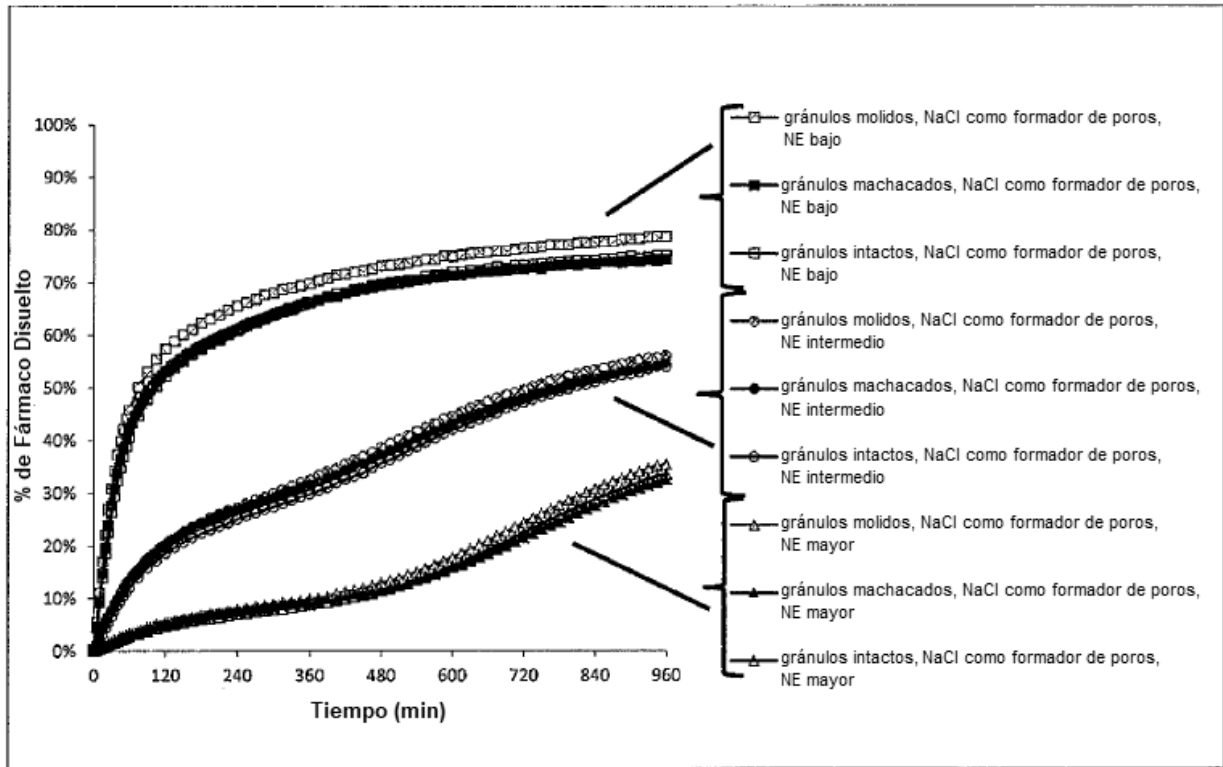


Figura 23

Gránulos de 200 mg de Sulfato de Morfina NE (NaCl como Formador de Poros) (Molido con Molinillo de Café).  
 Jeringabilidad

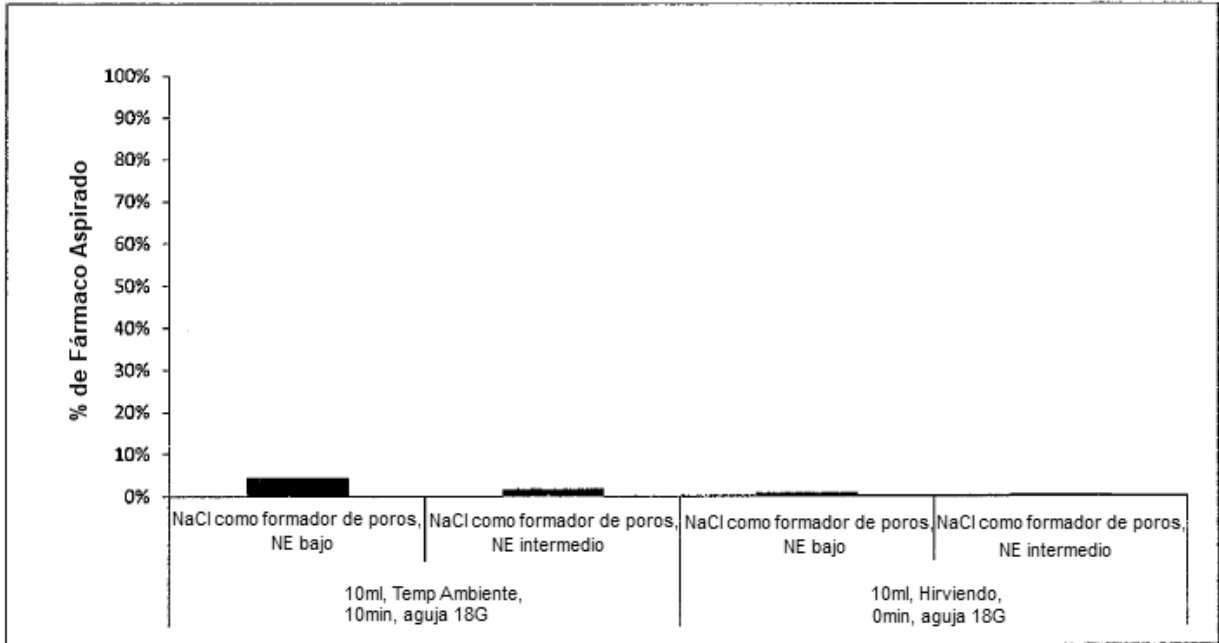


Figura 24A

Gránulos de 200 mg de Sulfato de Morfina NE (NaCl como Formador de Poros) (Molido con Molinillo de Café).  
 Extracción con un Volumen Pequeño

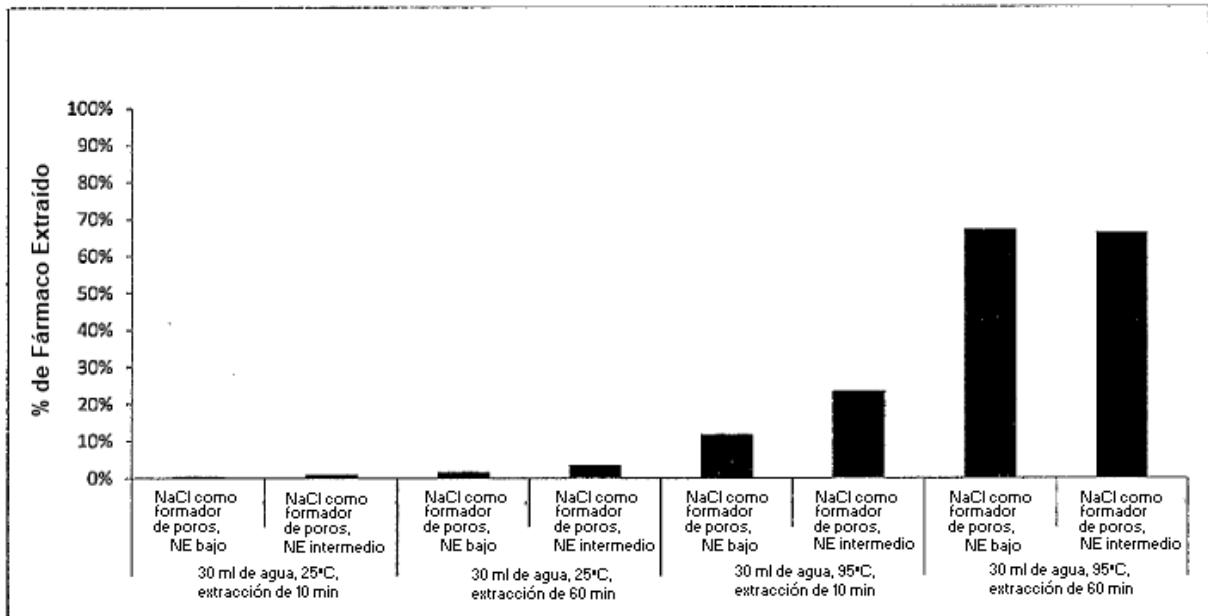


Figura 24B



Gránulos de 15 mg de Naloxona HCl NE. Disolución en 900 ml de Fluido Gástrico Simulado (SGF)

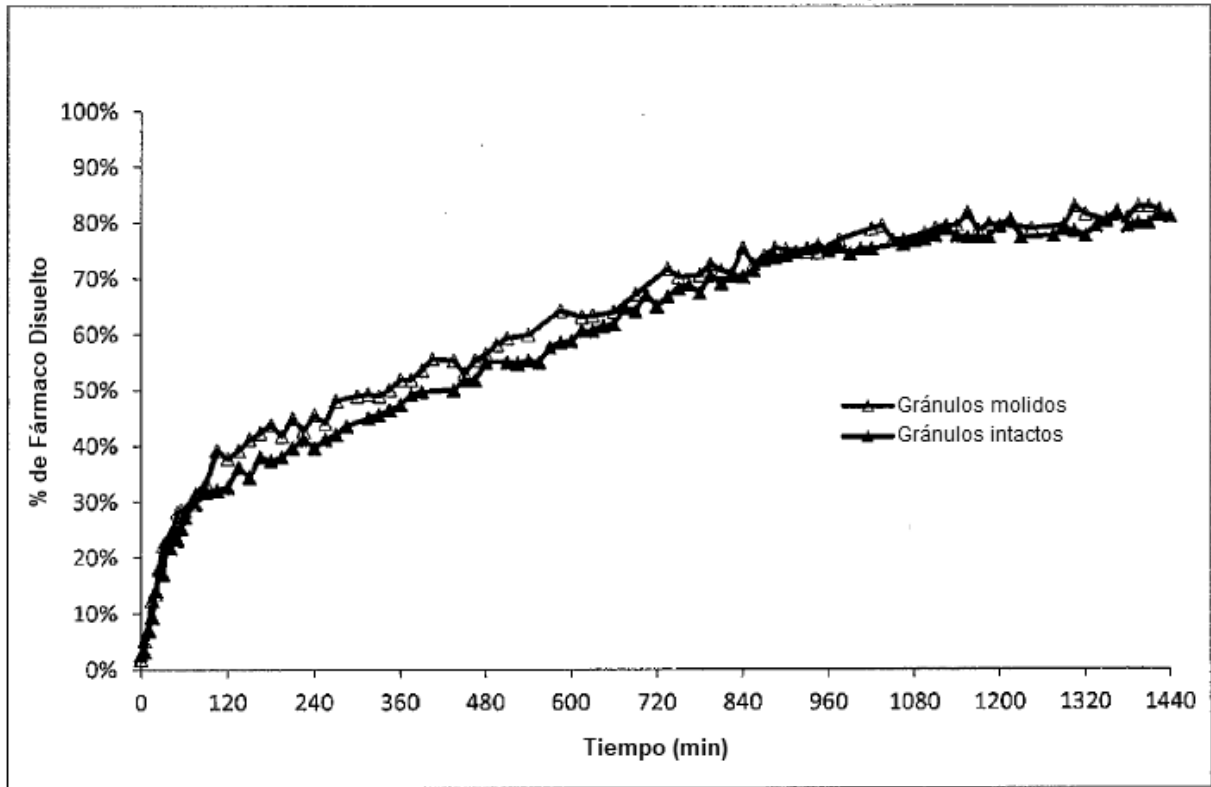


Figura 25