

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 756 273**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.04.2006 PCT/GB2006/001267**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.10.2006 WO06106344**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.04.2006 E 06726670 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2019 EP 1868585**

54 Título: **Cápsulas resistentes al abuso**

30 Prioridad:

06.04.2005 GB 0506982

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

27.04.2020

73 Titular/es:

**MW ENCAP LIMITED (100.0%)
Building 1 Oakbank Park Livingston
West Lothian EH53 0TH, GB**

72 Inventor/es:

**YOUNG, VICTOR, MORRISON, MW ENCAP
LIMITED**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 756 273 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

Cápsulas resistentes al abuso

La presente invención se refiere al campo de las cápsulas resistentes al abuso. Adicionalmente, la presente invención se refiere a un método para preparar cápsulas resistentes al abuso, véase, p.ej., el documento US2004/0058946 A1, que pertenece a formulaciones disuasorias del abuso.

Cabe destacar que en el contexto de la presente especificación el término “modificador” debería entenderse como cualquier compuesto o material que altera las propiedades de las cápsulas resistentes al abuso a las cuales dicho modificador es añadido.

El abuso de medicamentos farmacéuticos se ha convertido en un tema de alta relevancia. Dicho abuso a menudo adopta la forma de extracción, inyección, masticado o esnifado de diferentes fármacos de prescripción.

El abuso continuado de medicamentos farmacéuticos ha llevado a las autoridades reguladoras a tomar medidas. En particular, el abuso de geles blandos de temazepam ha tenido la consecuencia de su “descatalogación” por parte del Departamento de Salud, eliminando de este modo la mayor parte del mercado del R.U. para los fabricantes de temazepam. Parece que actualmente la FDA está considerando la adopción de acciones firmes contra el abuso de medicamentos opiáceos en los EE.UU., y es probable que este tipo de respuesta continúe a menos que los fabricantes tomen medidas significativas.

Un problema adicional asociado a los medicamentos farmacéuticos es que pueden emplearse para adulterar bebidas, en otras palabras lo que se denomina “violación por fármaco” y “asalto por fármaco”. En particular, el mal uso de fármacos tales como el flunitrazepam se ha convertido en un problema serio. Los incidentes en los que se añaden en secreto comprimidos o polvos de rápida disolución a bebidas en pubs y clubs están atrayendo una importante (y creciente) atención por parte de los medios. Los intentos actuales para solventar dicho abuso mediante la incorporación de colorantes a los comprimidos son ineficaces de forma general, ya que la oportunidad de adulterar bebidas se realiza habitualmente en clubs con baja iluminación y el color del líquido puede quedar enmascarado por otras bebidas oscuras tales como las colas.

Las diferentes sustancias farmacológica presentan diferentes propiedades (narcóticas, sedativas, etc.) y es improbable que una única sustancia farmacológica sea objeto de abuso por todas las posibles rutas (p.ej., el abuso de flunitrazepam probablemente está restringido frente al abuso encubierto de otros). Por lo tanto, la resistencia al abuso incorporada a una dosis unitaria debe diseñarse para combatir las potenciales rutas de abuso para dicha sustancia farmacológica.

Es imperativo que los fabricantes consideren, y aborden de forma seria, el problema del mal uso de las dosis unitarias.

Algunos de los medicamentos farmacéuticos actuales más ampliamente usados son comprimidos, cápsulas rellenas de polvos y cápsulas de gel blando rellenas.

Los comprimidos son un modo popular de administrar fármacos, pero son susceptibles de abuso ya que se pueden moler y por tanto el ingrediente activo puede ser absorbido, extraído, disuelto, ingerido o esnifado fácilmente.

Algunas dosis unitarias se formulan de tal modo que mantienen una liberación sostenida lenta. Dichos medicamentos contienen dosis extremadamente altas del agente farmacéutico activo que son liberadas lentamente a lo largo de un periodo extenso de tiempo. Sin embargo, en forma de comprimidos este tipo de dosis unitaria pueden ser objeto de abuso mediante masticado y mezclamiento con la saliva, o por molienda, que destruye el efecto de liberación sostenida y libera una dosis grande el agente farmacéutico activo. Los comprimidos ofrecen un vehículo para medicamentos farmacéuticos de alto punto de fusión.

Otra forma popular de administrar medicamentos farmacéuticos, que es similar al uso de comprimidos, es el uso de cápsulas rellenas de polvo. Las cápsulas rellenas de polvo pueden incorporar pequeñas cantidades de materiales de alto punto de fusión o ceras, pero no en un grado importante. Esto se debe principalmente al método mediante el cual se fabrican dichas cápsulas. En particular, el polvo necesita ser capaz de fluir de tal modo que sea dispensado por máquinas cuando se fabrican las cápsulas rellenas. Por lo tanto, el polvo no puede prepararse demasiado cerúleo, gelificado o pegajoso, ya que no fluirá a través de la maquinaria y no podrá ser dispensado de forma apropiada.

Un método adicional empleado para administrar medicamentos farmacéuticos es usar cápsulas blandas de gel que pueden fabricarse inyectando materiales entre láminas de gelatina húmeda. Actualmente, la fabricación de cápsulas blandas de gel se limita al procesamiento a temperatura de 40°C y por lo tanto es inadecuada para encapsular materiales licuados de alto punto de ebullición. Además, el contenido de las cápsulas blandas de gel se vuelve a licuar cuando se calienta a 40°C (muy próximo a la temperatura del cuerpo) y por lo tanto son fáciles de extraer e inyectar, haciéndolas susceptibles al abuso.

Todos los tipos de dosis unitarias son potencialmente objeto de abuso. Sin embargo, los que abusan para consumo propio tienden a abusar de formulaciones de liberación sostenida, ya que éstas están diseñadas para liberar sustancias

- 5 farmacológicas a lo largo de un periodo de tiempo prolongado, y por tanto tienen una carga mucho mayor de fármaco que las dosis unitarias diseñadas para una liberación inmediata. Los formatos de liberación sostenida (o prolongada) (normalmente comprimidos) presentan cierto grado de resistencia al abuso inherente (ya que están diseñados específicamente para liberar la sustancia farmacológica lentamente) pero esto se solventa inmediatamente al pulverizar la dosis unitaria cuando, ya que el contenido del fármaco puede ser extraído o absorbido de forma extremadamente rápida debido a la elevada área superficial del material en polvo.
- Por lo tanto, sería deseable mitigar al menos algunos de los problemas asociados a técnica anterior.
- Por consiguiente, un objetivo de la presente invención es proporcionar cápsulas resistentes al abuso.
- 10 Se describe una cápsula resistente al abuso que comprende un líquido con envoltura dura rellena de un medicamento farmacéutico y al menos un modificador seleccionado para prevenir el abuso del medicamento farmacéutico.
- El modificador tiene un punto de fusión elevado, superior a 50°C. Esto evita el abuso del medicamento farmacéutico ya que solo se fundirá a temperatura elevada y se volverá a solidificar cuando entre en contacto con una jeringa a temperatura ambiente. La temperatura a la cual funde es demasiado elevada para ser inyectado.
- 15 El modificador puede ser insoluble en líquido. Esto previene el abuso del medicamento farmacéutico, ya que no se disolverá en bebidas, sino que en su lugar flotará.
- El modificador preferiblemente es insoluble en disolventes acuosos.
- El modificador preferiblemente es insoluble en etanol.
- El modificador preferiblemente tiene una densidad inferior a 1.
- 20 El modificador es una sustancia cerúlea. De forma ventajosa, este previene el abuso del medicamento farmacéutico, ya que no se fundirá a temperaturas inyectables, ni se disolverá fácilmente en agua, ni se podrá moler para formar un polvo.
- Opcionalmente, la cápsula exterior de envoltura dura comprende gelatina.
- Alternativamente, la cápsula exterior de envoltura dura comprende hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), pulalano u otros materiales de envoltura dura.
- 25 El modificador constituye un excipiente en el material resistente al abuso.
- Adicionalmente a la sustancia cerúlea especificada en la reivindicación 1, la cápsula resistente al abuso puede rellenarse con una pluralidad de modificadores.
- Preferiblemente dicho modificador es uno o más de los materiales seleccionados de los siguientes grupos; que consisten en:
- 30 a) Bases farmacéuticas termoablandadoras que incluyen ceras, poloxámeros, glicéridos macrogol, PEGs, monooleatos o monoestearatos de glicerol, glicéridos hidrogenados o parcialmente hidrogenados y grasas duras tales como cera de abejas, poloxámero 188, Gelurices™, polietileno 6000, monoestearato de glicerol, aceite de semilla de palma hidrogenado, aceite de semilla de algodón hidrogenado, Softisan™ 138, Gelucire 40/01™ hexadecan-1-ol.
- b) Tixotropos tales como sílice fumante o atapulgita pulverizada.
- 35 c) Modificadores de la viscosidad tales como hidroxil propil metil celulosa o goma Gellan™ para aumentar la viscosidad o aceites farmacéuticos estándar o de grado alimentario tales como aceite de coco fraccionado, aceite de soja, etc., para reducir la viscosidad.
- El modificador puede comprender tixotropo.
- Preferiblemente el tixotropo es hidroxipropil metil celulosa (HPMC).
- 40 Alternativamente, el tixotropo es sílice fumante.
- El modificador puede comprender un material digerible.
- El modificador puede comprender una pasta.
- El modificador puede presentar un sabor desagradable.
- El modificador puede ser un colorante.
- 45 El modificador puede ser un material viscoso.

El modificador puede comprender sólidos en suspensión.

El medicamento farmacéutico puede mezclarse directamente con el modificador. El modificador y el medicamento farmacéutico también pueden incorporarse en la cápsula resistente al abuso como partículas suspendidas en modificadores adicionales.

5 Preferiblemente las partículas tienen un tamaño de 100 – 2000 micras y comprenden un ingrediente activo formulado con un modificador o modificador. Las partículas pueden estar sin recubrir o pueden recubrirse con materiales conocidos en la técnica del recubrimiento de partículas.

Según un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un método para preparar una cápsula resistente al abuso del primer aspecto que comprende las etapas de:

10 preparar un medicamento farmacéutico;

añadir al menos un modificador; y

rellenar una envoltura dura con el medicamento farmacéutico y el al menos un modificador;

en donde el modificador se selecciona para prevenir el abuso del medicamento farmacéutico.

15 Preferiblemente, el método comprende la etapa adicional de calentar el medicamento farmacéutico por encima de 50°C.

Preferiblemente, la envoltura dura se rellena a una temperatura por encima de 50°C.

Preferiblemente, la envoltura dura se rellena con líquido a una temperatura por encima de 50°C.

Preferiblemente, el medicamento farmacéutico es un líquido a la temperatura de relleno.

Preferiblemente, el al menos un modificador es un líquido a la temperatura de relleno.

20 Preferiblemente, el medicamento farmacéutico y el al menos un modificador son líquidos a la temperatura de relleno.

La tecnología de cápsula resistente al abuso implica la aplicación de modificadores, excipientes y sus propiedades en una formulación diseñada para combatir diversas áreas de abuso farmacéutico. Se ha observado que el llenado líquido de las envolturas duras, o cápsulas exteriores (relleno líquido de envoltura dura), es muy útil en este aspecto.

25 El llenado líquido de envolturas duras presenta ventajas inherentes cuando se elige el fundamento con el que conferir resistencia al abuso a una dosis unitaria. Los excipientes que pueden usarse para conferir resistencia al abuso pueden usarse en otras formas de dosis (p.ej., ceras en comprimidos de liberación sostenida), sin embargo, en el llenado líquido de envoltura dura, confieren resistencia al abuso debido a que pueden usarse en concentraciones que exceden enormemente las posibles en otras formas de dosis unitarias (más del 10%).

30 Se pueden usar excipientes o modificadores en combinaciones que permiten la liberación del ingrediente activo pero que también confieren características anti-abuso. Estos tipos de formas de dosis no han sido desarrollados o producidos previamente.

35 Por lo tanto, usando la tecnología de la presente invención es posible usar modificadores que se disuelven para formar una disolución viscosa a bajas temperaturas y que son insolubles a temperaturas elevadas, protegiendo así contra la extracción y la filtración a bajas temperaturas (cuando la cera se solidifica y cualquier disolución obtenida es viscosa) y contra la extracción a alta temperatura (cuando la cera es líquida pero insoluble y el modificador se hace insoluble).

40 Aunque el llenado líquido de envoltura dura proporciona una buena tecnología sobre la cual fundamentar las formulaciones resistentes al abuso, esto no es obvio para los usuarios del llenado líquido de envoltura dura, ya que los excipientes tienen que usarse en combinaciones que permitan la liberación del ingrediente activo, pero que también confieran características anti-abuso. No se conoce que estos tipos de formas de dosis hayan sido desarrollados ni producidos por otros encapsuladores de líquido de envoltura dura.

45 Por ejemplo, una sustancia farmacológica puede encapsularse en un excipiente cerúleo totalmente insoluble en agua, que proporcionará una excelente resistencia al abuso. Desafortunadamente, esto evitará que el fármaco se libere cuando sea ingerido por un paciente, y por tanto dicha formulación no proporcionará una dosis unitaria viable. Deben añadirse modificadores que proporcionen una ruta (p.ej., “canales”) a través de la cera que permita la liberación de la sustancia farmacológica, y que sin embargo contribuya a la resistencia al abuso de la dosis unitaria si dichos modificadores también proporciona resistencia contra el abuso. Por ejemplo, es posible usar modificadores que se disuelvan para formar una disolución viscosa a bajas temperaturas y que sean insolubles a temperaturas elevadas, protegiendo de este modo contra la extracción y la filtración a bajas temperaturas (cuando la cera es sólida y cualquier disolución obtenida es viscosa), y contra la extracción a alta temperatura (cuando la cera es líquida pero insoluble y el modificador se hace insoluble).

50

5 El tipo de materiales incorporados y sus beneficios incluyen (los excipientes pueden presentar más de una de estas propiedades): excipientes de alto punto de fusión resistentes al calentamiento y que previenen la inyección; modificadores del sabor que previenen la administración encubierta, el esnifado y el vertido de dosis; insolubles en agua que son resistentes a la extracción y que previenen la adulteración de bebidas; excipientes cerúleos que previenen el esnifado; modificadores de viscosidad resistentes a la disolución y que previenen la inyección y el vertido de dosis; los excipientes de baja densidad que previenen la adulteración de bebidas; y colorantes que destapan el abuso del medicamento farmacéutico. El contenido de la cápsula resistente al abuso típicamente es sólido a temperatura ambiente.

10 Los ejemplos de los materiales anteriores son: excipientes de alto punto de fusión – Poloxámero 188, PEG 8000; modificadores del sabor – benzoato de denatonio, sulfato de quinina; insolubles en agua – shellac, hexadecan-1-ol (alcohol cetílico); excipientes cerúleos – monoestearato de glicerilo, aceite de semilla de algodón hidrogenado; modificadores de la viscosidad – sílice fumante (Aerosils™), hidroxipropil metil celulosa; excipientes de baja densidad – Gelucires™, colorantes – cualquier colorante aprobado para alimentos o fármacos (varía considerablemente entre países).

15 Se han desarrollado formulaciones que abordan todas las áreas comunes del abuso, tanto en formas de dosis inmediatas como de liberación sostenida.

20 En un primer ejemplo se proporciona una cápsula resistente al abuso, que tiene una cápsula de envoltura exterior de gelatina, y que contiene el medicamento farmacéutico temazepam y el excipiente modificador poloxámero 188. En este ejemplo, la cápsula resistente al abuso es resistente al calentamiento y por tanto no puede ser inyectada. En la práctica, la cápsula resistente al abuso se funde a temperaturas por encima de los 60°C, pero se re-solidifica cuando entra en contacto con una jeringa a temperatura ambiente. Obviamente, esto hace que sea imposible inyectar el contenido de la cápsula resistente al abuso. Adicionalmente, si se fuera a inyectar la cápsula resistente al abuso, tendría que ser inyectada a una temperatura superior a 60°C, es decir, en estado líquido. Un líquido a dicha temperatura estaría demasiado caliente para ser inyectado en el cuerpo humano.

25 Aunque en el ejemplo anterior la temperatura de fusión es de 65°C, la temperatura de fusión puede ser cualquier valor entre 35°C y 90°C. De hecho, el límite superior de temperatura puede definirse a través del punto de fusión de la cápsula exterior de envoltura dura. Las cápsulas de envoltura exterior dura soportan altas temperaturas de llenado y pueden rellenarse con diversos modificadores y medicamentos farmacéuticos.

30 La cápsula exterior de envoltura dura puede comprender además modificadores y excipientes y también puede fabricarse a partir de hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) o cualquier otro material adecuado.

En un segundo ejemplo se proporciona un método para preparar una cápsula resistente al abuso que comprende las etapas de:

preparar temazepam;

añadir poloxámero 188; y

35 rellenar una cápsula exterior de envoltura dura de gelatina con el temazepam y el poloxámero 188;

en donde el poloxámero 188 se usa para evitar que el temazepam sea objeto de abuso, y en donde la cápsula exterior de envoltura dura de gelatina se rellena con una mezcla del temazepam y el poloxámero 188 a una temperatura superior al punto de fusión de la mezcla, pero inferior a 90°C.

40 Aunque en el ejemplo proporciona anteriormente la temperatura es de 65°C, cabe destacar que cualquier temperatura a la cual los constituyentes del relleno estén en forma líquida sería adecuada. Específicamente, son particularmente útiles temperaturas entre 35°C y 70°C.

En un segundo ejemplo, se proporciona una cápsula resistente al abuso que comprende Flunitrazepam al 0,2%, suspendido en una mezcla de Gelucire™ 44/14 (98,8%) y un colorante aprobado farmacéuticamente (1%).

45 Este agente activo es el compuesto usado en la “violación en una cita” y dicha formulación protege contra la administración encubierta debido a que el excipiente Gelucire™ 44/14 es una cera no soluble (se dispersa y digiere lentamente), es difícil de moler, con un sabor desagradable, que tiene una densidad inferior a 1 y por tanto no se disuelve, sino que flota sobre la bebida. El colorante incorporado destacará la dosis unitaria y proporcionará evidencia de la adición de una dosis unitaria a una bebida.

50 En este caso, los intentos por aumentar la velocidad de disolución mediante pulverización fracasarán ya que la formulación es un material cerúleo blando. Dicha formulación no se disolverá rápidamente en una bebida sino que permanecerá flotando sobre la superficie, evidenciada por el colorante incorporado. Cualquier disolución en la bebida conferirá color y un sabor desagradable a la bebida.

En general, esto conferirá una considerable resistencia contra el abuso a este material con respecto a las formas de dosis comerciales actuales, y seguirá dando el resultado normal cuando se toma del modo pretendido.

En un tercer ejemplo, se proporciona una cápsula resistente al abuso que comprende un fármaco opioide soluble en agua al 20%, cera de parafina al 59%, hidroxil propil metil celulosa (HPMC) al 20%, modificador del sabor al 1%.

En este caso, la dosis unitaria lo más probablemente sea objeto de abuso para consumo propio. El fármaco soluble agua es protegido por la cera de parafina insoluble, sin embargo éste puede ser liberado al paciente a través de "canales" creados por la disolución de la sustancia farmacológica y la HPMC. Los intentos de "esnifar", inyectar, extraer o hacer vertido de dosis serían evitados de la siguiente manera. El "esnifado" se evitaría ya que la formulación es blanda y no puede ser molida en forma de polvo. El modificador de sabor produce un sabor muy desagradable en la boca y la nariz.

La extracción o la inyección se evitarían a baja temperatura por la insolubilidad de la cera de parafina en disolventes acuosos u orgánicos comunes (p.ej., etanol). Adicionalmente, cualquier material que se disuelva se haría viscoso por la HPMC. A alta temperatura la HPMC es insoluble y por tanto resistiría la extracción. De forma similar, la cera de parafina permanecería insoluble incluso fundida y frenaría la extracción.

El vertido de dosis sería resistido predominantemente por el modificador de sabor, a pesar de la incapacidad de pulverizar la formulación y su consistencia pegajosa, de tipo tofe que requiere un masticado significativo para extraer el material, lo que proporcionaría barreras adicionales frente al abuso.

El ingrediente activo puede estar presente directamente mezclado con el modificador o modificadores o puede incorporarse como "partículas" formuladas y preparadas por separado, p.ej., gránulos, que incorporan el agente activo en modificadores y son suspendidos ellos mismos en modificadores adicionales. La mezcla de "partículas" suspendidas en modificadores se rellena entonces en cápsulas de envoltura dura para proporcionar la dosis unitaria resistente al abuso. Las "partículas" formuladas (con un tamaño de 100 – 2000 micras) están constituidas por el ingrediente activo formulado con un modificador o modificador, tal como se describe para el uso en la preparación de dosis unitarias resistentes al abuso, que se convierten en "partículas". Dichas "partículas" pueden estar sin recubrir o pueden recubrirse con materiales conocidos en la técnica del recubrimiento de "partículas". Esto permite conferir niveles diversos de resistencia contra el abuso en una dosis unitaria usando el mismo rango de modificadores.

En un cuarto ejemplo se proporciona una cápsula resistente al abuso que comprende un fármaco opioide soluble en agua (45%) suspendido en aceite de ricino hidrogenado (55%) que se convierte en "partículas" y se recubre con un recubrimiento entérico usando los materiales y el método conocidos en la técnica. Las "partículas" recubiertas (30%) son suspendidas en cera de abeja (50%), hidroxil propil metil celulosa (18%) y sílice fumante (2%), a continuación se rellena en forma de suspensión líquida en cápsulas de envoltura dura.

En este caso, la dosis unitaria lo más probablemente sea objeto de abuso para uso propio. El fármaco se liberará a la velocidad deseada cuando se use de una forma apropiada, ya que el fármaco difundirá hacia el exterior de las "partículas" y después migrará a través de los "canales" creados por la disolución de la HPMC en la cera de abejas después de la migración inicial de medio alcalino (del intestino) hacia adentro que rompe la barrera entérica que rodea a las "partículas". Los intentos de "esnifar", inyectar, extraer o verter dosis, serían resistidos de la siguiente manera. El "esnifado" sería prevenido ya que la formulación es blanda y no puede molerse para obtener un polvo. La extracción sería prevenida ya que el fármaco soluble en agua está protegido frente a una extracción directa en medio acuoso o en disolventes orgánicos comunes por la cera insoluble, el aceite de ricino hidrogenado, y está protegido adicionalmente frente a una extracción ácida por el recubrimiento entérico que rodea a la "partícula". El fármaco está protegido además frente a extracción tras molienda o subdivisión de la dosis unitaria para potenciar la extracción por la cera de abeja que confiere a la dosis unitaria resistencia frente a la molienda, y por las "partículas" que niegan el efecto de la subdivisión mediante, p.ej., el corte de la dosis unitaria en trozos más pequeños, que no aumenta la eficacia de la extracción ya que las partículas permanecen inalteradas. La extracción a temperatura elevada es resistida por la HPMC que se vuelve insoluble a temperatura elevada. La inyección es prevenida por la incapacidad para producir un extracto concentrado o para fundirse directamente e inyectar el material formulado debido a su elevado punto de fusión, elevada viscosidad conferida por la cera de abeja y la sílice fumante y a su naturaleza de contención en "partículas". El vertido de dosis por masticado es resistido de forma similar por la consistencia blanda pegajosa de la masa masticada y por la incapacidad de aumentar la liberación rompiendo las "partículas".

La tecnología de cápsula resistente al abuso implica la aplicación de técnicas de llenado de líquido en envoltura dura usando una combinación de excipientes para producir una dosis unitaria ajustada al perfil de liberación requerido, formulada a partir de excipientes elegidos para proporcionar la mejor disuasión a las potenciales rutas de abuso. El llenado de líquido de envoltura dura puede usar un rango muy amplio de excipientes.

El excipiente se puede elegir entre uno o más de los materiales seleccionados de los siguientes grupos; que consisten en:

Bases farmacéuticas termoablandadoras que incluyen ceras, poloxámeros, glicéridos macrogol, PEGs, monooleatos o monoestearatos de glicerol, glicéridos hidrogenados o parcialmente hidrogenados y grasas duras tales como cera de abeja, poloxámero 188, Gelurices™, polietileno 6000, monoestearato de glicerol, aceite de semilla de palma hidrogenado, aceite de semilla de algodón hidrogenado, Softisan™ 138, Gelucire 40/01™ hexadecan-1-ol; Tixotropos tales como sílice fumante o atapulgita pulverizada, y modificadores de la viscosidad tales como hidroxil propil metil

celulosa o goma Gellan™ para aumentar la viscosidad o aceites farmacéuticos estándar o de grado alimentario tales como aceite de coco fraccionado, aceite de soja, etc., para reducir la viscosidad.

5 Asimismo, cabe destacar que el excipiente puede ser cualquier material o compuesto que confiera las propiedades deseadas a la cápsula resistente al abuso y que se puede usar más de un modificador en una única realización de la invención.

10 Las cápsulas resistentes al abuso pueden contener modificadores que son sólidos de alto punto de fusión, que son digeribles pero insolubles en agua, reduciendo de este modo el potencial para “verter dosis” por masticado de múltiples dosis unitarias. Los modificadores pueden ser sólidos cerúleos que no se funden a temperaturas “inyectables” ni se disuelven fácilmente en agua, y que no pueden ser molidos para formar un polvo. Estas propiedades son conferidas al medicamento farmacéutico anti-abuso. Los modificadores incluso pueden presentar las características anteriores y, adicionalmente, tener una densidad baja para que floten sobre bebidas de base acuosa. Las cápsulas resistentes al abuso que incorporan modificadores de este tipo previenen la adulteración de bebidas, dando como resultado que las cápsulas resistentes al abuso flotan, pero sin disolverse, sobre la superficie de la bebida. Adicionalmente, la cápsula resistente al abuso puede contener hasta un 50% de materiales sólidos.

15 Las cápsulas también pueden adaptarse para proporcionar una resistencia al abuso adicional mediante la adición de excipientes que de forma natural presentan un sabor fuerte, o mediante la incorporación de modificadores elegidos específicamente por su sabor desagradable. Cuando las cápsulas resistentes al abuso de este tipo son añadidas a bebidas (un proceso conocido como “adulteración”), las bebidas “adulteradas” son rechazadas inmediatamente, debido a su sabor desagradable. Incluso en condiciones de poca luminosidad y bajo los efectos del alcohol (ambos pueden enmascarar los simples agentes coloreados de advertencia de los comprimidos) las víctimas potenciales rechazarán las bebidas adulteradas con cápsulas resistentes al abuso de este tipo.

20 También se pueden incorporar tixotropos a las cápsulas resistentes al abuso para proporcionar una resistencia adicional al abuso por inyección. Los intentos de producir una disolución inyectable usando las cápsulas resistentes al abuso que contienen tixotropos dan como resultado la formación de una masa altamente viscosa, que no es inyectable.

Los excipientes pueden elegirse para resistir la extracción, resistiendo la disolución en el disolvente elegido por abusador (p.ej., agua, alcohol, productos químicos domésticos) o resistiendo el abuso ajustando las propiedades de solubilidad del medicamento farmacéutico activo, y dificultando de este modo la separación del medicamento farmacéutico y la masa de excipiente.

30 Aunque en los ejemplos solo se incluye un medicamento farmacéutico en la cápsula resistente al abuso, cabe destacar que se puede usar una mezcla de medicamentos, cuando sea apropiado.

Lo anterior proporciona algo de ilustración de cómo se puede conseguir resistencia contra el abuso en dosis unitarias de relleno líquido de envoltura dura. Sin embargo, cabe destacar que las características de resistencia exactas incorporadas se seleccionan para combatir las rutas probables de abuso del medicamento farmacéutico particular.

35

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una cápsula resistente al abuso que comprende un líquido de envoltura dura relleno con un medicamento farmacéutico y al menos un modificador seleccionado para prevenir el abuso del medicamento farmacéutico, en donde al menos un modificador es una sustancia cerúlea que tiene un punto de fusión superior a 50°C, en donde dicho modificador está presente en una cantidad superior al 10% del relleno líquido de envoltura dura.
2. Una cápsula resistente al abuso como la reivindicada en la Reivindicación 1, en donde el al menos un modificador es insoluble en líquido.
3. Una cápsula resistente al abuso como la reivindicada en la Reivindicación 2, en donde el al menos un modificador es insoluble en disolventes acuosos.
- 10 4. Una cápsula resistente al abuso como la reivindicada en las Reivindicaciones 2 a 3, en donde el al menos un modificador es insoluble en etanol.
5. Una cápsula resistente al abuso como la reivindicada en las Reivindicaciones 2 a 4, en donde el al menos un modificador tiene una densidad inferior a 1.
- 15 6. Una cápsula resistente al abuso como la reivindicada en las Reivindicaciones precedentes, en donde la cápsula exterior de envoltura dura es gelatina o hidroxipropil metilcelulosa (HPMC).
- 20 7. Una cápsula resistente al abuso como la reivindicada en las Reivindicaciones precedentes, en donde el al menos un modificador es una base farmacéutica termoablandadora seleccionada del grupo que consiste en: ceras, poloxámeros, glicéridos macrogol, PEGs, monooleatos o monoestearatos de glicerol, glicéridos hidrogenados o parcialmente hidrogenados y grasas duras tal como cera de abejas, poloxámero 188, polietileno 6000, monoestearato de glicerol, aceite de semilla de palma hidrogenado, aceite de semilla de algodón hidrogenado.
8. Una cápsula resistente al abuso como la reivindicada en las Reivindicaciones precedentes, que adicionalmente comprende un tixotropo seleccionado del grupo que consiste en sílice fumante y atapulgita pulverizada y hidroxipropil metilcelulosa (HPMC).
- 25 9. Una cápsula resistente al abuso como la reivindicada en las Reivindicaciones precedentes, que adicionalmente comprende un modificador de viscosidad seleccionado del grupo que consiste en hidroxil propil metil celulosa o goma Gellan, aceite de coco fraccionado, aceite de soja.
10. Una cápsula resistente al abuso como la reivindicada en las Reivindicaciones precedentes, en donde el al menos un modificador comprende un material digerible.
- 30 11. Una cápsula resistente al abuso como la reivindicada en las Reivindicaciones precedentes, en donde el al menos un modificador comprende sólidos en suspensión.
12. Una cápsula resistente al abuso como la reivindicada en la Reivindicación 11, en donde el modificador y el medicamento farmacéutico se incorporan en la cápsula resistente al abuso en forma de partículas suspendidas en uno o más modificadores adicionales, preferiblemente en donde las partículas tienen un tamaño de 100-2000 micras.
- 35 13. Un método para preparar una cápsula resistente al abuso como la reivindicada en las Reivindicaciones 1 a 12, que comprende las etapas de:
- a) preparar un medicamento farmacéutico;
- b) añadir al menos un modificador; y
- c) rellenar una envoltura dura con el medicamento farmacéutico y el al menos un modificador;
- 40 en donde el modificador se selecciona para prevenir el abuso del medicamento farmacéutico, en donde la envoltura dura se rellena a una temperatura por encima de 50°C, y en donde dicho modificador está presente en una cantidad superior al 10% del relleno líquido.
14. Un método para preparar una cápsula resistente al abuso como la reivindicada en la Reivindicación 13, en donde el método comprende la etapa adicional de calentar el medicamento farmacéutico por encima de 50°C antes del llenado.
- 45 15. Un método para preparar una cápsula resistente al abuso como la reivindicada en las Reivindicaciones 13 a 14, en donde el medicamento farmacéutico y el al menos un modificador son líquidos a la temperatura de llenado.