

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 774 304**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
B29C 43/48 (2006.01)
B29K 105/00 (2006.01)
B29K 71/00 (2006.01)
B29C 43/46 (2006.01)
B29C 48/00 (2009.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.08.2014 PCT/US2014/050737**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **19.02.2015 WO15023675**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.08.2014 E 14835784 (1)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2019 EP 3032948**

54 Título: **Píldora extruida disuasoria de abuso, de liberación inmediata**

30 Prioridad:

12.08.2013 US 201361864926 P
16.04.2014 US 201461980242 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.07.2020

73 Titular/es:

**PHARMACEUTICAL MANUFACTURING
 RESEARCH SERVICES, INC. (100.0%)
 202 Precision Road,
 Horsham, PA 19044, US**

72 Inventor/es:

THOMPSON, EDWIN, R.;
THOMPSON, ERIC, R.;
MYSLINSKI, NICHOLAS, R. y
KEMENY, STEVEN, F.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 774 304 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

Píldora extruida disuasoria de abuso, de liberación inmediata

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica la prioridad de las Solicitudes Provisionales de Estados Unidos Nos. 61/864.926, presentada el 12 de agosto de 2013 y 61/980.242, presentada el 16 de abril de 2014.

10 Campo de la tecnología

La presente divulgación se refiere a una píldora disuasoria de abuso, de liberación inmediata oral que usa un proceso de extrusión en masa fundida caliente y una unidad de conformación. La píldora contiene al menos un mecanismo disuasorio de abuso para reducir el abuso por medio de rutas de administración no orales, por ejemplo, intranasal y/o intravenosa. El proceso de extrusión y unidad de conformación se diseñan para preparar eficazmente la píldora disuasoria de abuso en condiciones que reduzcan, o sustancialmente eliminen, la degradación del principio activo.

20 Antecedentes

Se proporcionan fármacos aprobados por FDA en muchas formas diferentes basados en el tipo de principio activo, la indicación tratada y la ruta de administración preferida. Estas formas incluyen formulaciones entéricas (por ejemplo, comprimidos, cápsulas o píldoras), formulaciones parenterales (por ejemplo, formulaciones inyectables tales como intravenosa, subcutánea, intramuscular e intraarticular), formulaciones líquidas (por ejemplo, elixires), formulaciones liofilizadas y formulaciones tópicas. La mayoría de los fármacos aprobados por FDA se encuentran actualmente disponibles en forma entérica, ya sea como comprimido o bien como cápsula.

La producción de fármacos farmacéuticos en forma de píldora por medio de extrusión en masa fundida caliente resulta relativamente poco común. Aunque la idea de disolver fármacos en polímeros y usar extrusión para producir la píldora se conoce durante décadas, únicamente se extruyen unos cuantos fármacos aprobados por FDA. Recientemente, se han investigado técnicas de extrusión para la preparación de formulaciones disuasorias de abuso. Por ejemplo, el documento US 8.075.872 (concedido a Grunenthal GmbH) va destinado a una forma de dosificación disuasoria de abuso termo-conformada, preparada con ayuda de un extrusor. El extruido se puede conformar con ayuda de rodillos de calandrado en contra-rotación, y se identifican por medios convencionales tales como corte. El documento US 8.383.152 (concedido a Grunenthal GmbH) va destinado a una forma de dosificación farmacéutica de liberación controlada que también se puede preparar por medio de extrusión y se puede conformar por medio de un proceso de calandrado. El documento US 2007/0190142 (concedido a Abbott GmbH) va destinado a una forma de dosificación disuasoria de abuso de liberación prolongada, preparada por medio de extrusión y conformación del extruido para dar lugar a una forma de dosificación sin una etapa de molienda o formación de multi-partículas.

El documento US 2013/0028970 A1 divulga un comprimido resistente a la manipulación que tiene un material de matriz en una cantidad de más de un tercio del peso total del comprimido, y una pluralidad de partículas revestidas en una cantidad menor de dos tercios del peso total del comprimido que forma una fase discontinua dentro del material de matriz. Las partículas comprenden un compuesto farmacológicamente activo y un polímero fisiológicamente aceptable. También se divulga un método de uso del comprimido para tratar el dolor y otras afecciones.

El documento US 2012/0065220 A1 divulga una forma de dosificación farmacéutica y un método de uso. La forma de dosificación exhibe una resistencia de rotura de al menos 500 N y contiene un principio A farmacológicamente activo, un polímero B fisiológicamente aceptable que se puede obtener por medio de polimerización de un tipo particular de monómero, y un poli(óxido de alqueno) C con un peso molecular promedio expresado en peso de al menos 200.000 g/mol. El contenido de C es de al menos un 20 % en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación y A está presente en una matriz de liberación controlada que comprende B y C.

El documento US 2011/0159100 A1 divulga formulaciones de liberación controlada y métodos de preparación de las mismas para la administración de sustancias de fármaco activas.

60 Sumario

La presente divulgación se refiere a una píldora disuasoria de abuso preparada usando un proceso de extrusión en masa fundida caliente y una unidad de conformación. La formulación contiene un principio activo susceptible de abuso y al menos un mecanismo disuasorio de abuso para reducir el abuso por medio de rutas de administración no orales (por ejemplo, intranasal y/o intravenosa). La píldora disuasoria de abuso está diseñada para la liberación inmediata del principio activo tras la administración oral. El método de preparación de la píldora utiliza un proceso de extrusión en masa fundida caliente acoplado con una unidad de conformación en línea que elimina la necesidad de

etapas tradicionales de procesado de extrusión, tales como corte del extruido y moldeo de la fracción cortada sometida a extrusión para dar lugar a la forma final. El proceso de extrusión de masa fundida en caliente y unidad de conformación se operan en condiciones que reducen, o sustancialmente eliminan la degradación del principio activo.

5 En una realización, la presente divulgación se refiere a una píldora disuasoria de abuso, sometida a extrusión, de liberación inmediata, oral formada directamente, que comprende un principio activo susceptible de abuso, un agente de matriz y un plastificante, en la que la píldora se forma directamente a partir de un proceso de extrusión en masa fundida caliente, preferentemente sin procesado adicional (por ejemplo, una etapa de corte). El extruido se puede re-dimensionar o re-conformar, sin corte, antes de la conformación (por ejemplo, un dimensionador de cuerda).

10 En otra realización, la presente divulgación se refiere a una píldora disuasoria de abuso, de liberación inmediata, oral formada directamente, que comprende un principio activo susceptible de abuso, un agente de matriz y un plastificante, en la que el principio activo susceptible de abuso tiene un perfil de liberación inmediata, y en la que la composición incluye una barrera física para reducir el abuso. En algunas realizaciones, la barrera física puede reducir el abuso por medio de técnicas tales como pulverización e ingestión, pulverización e inhalación o pulverización e inyección. En otras realizaciones, la barrera física puede reducir el abuso mediante la formación de un hidrogel tras exposición a una solución acuosa o semi-acuosa. En algunas realizaciones, la solución semi-acuosa es una solución al 95 % etanol/5 % de agua.

15 En otra realización, la presente divulgación se refiere a un proceso para la producción de una píldora oral, de liberación inmediata, disuasoria de abuso, que contiene al menos un principio activo susceptible de abuso, un agente de matriz y un plastificante, por medio de extrusión en masa fundida caliente para formar un extruido. El extruido se puede conformar para dar lugar a la píldora usando una unidad de conformación.

20 En otra realización, la presente divulgación se refiere a un proceso para la producción de una píldora oral, de liberación inmediata, disuasoria de abuso que contiene al menos un principio activo susceptible de abuso que comprende una o más de las siguientes etapas: combinar la al menos un principio activo susceptible de abuso, un agente de matriz y un plastificante en una tolva para formar una mezcla; homogeneizar la mezcla en la tolva hasta lograr una mezcla uniforme; controlar la mezcla durante la homogeneización usando una técnica analítica de proceso para determinar cuándo se logra la mezcla uniforme; alimentar la mezcla uniforme en el interior de un extrusor; procesar la mezcla uniforme por medio de extrusión en masa fundida caliente para producir un extruido; transferir el extruido a una unidad de conformación usando una unidad de transferencia capaz de controlar la temperatura, presión, entorno y/o forma del extruido; conformar el extruido usando la unidad de conformación para dar lugar a la píldora; y determinar la calidad, volumen y peso de la píldora usando una técnica de inspección óptica.

25 En otra realización, la presente divulgación se refiere a una forma de dosificación para su uso en un método de tratamiento del dolor, que comprende administrar a un individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación disuasoria de abuso preparada usando un proceso de extrusión en masa fundida caliente y una unidad de conformación como se describen en la presente memoria.

La invención se refiere a una forma de dosificación oral, de liberación inmediata, disuasoria de abuso como se define en la reivindicación 1, y un proceso para su producción de acuerdo con la reivindicación 8.

45 Se exponen rasgos preferidos en las reivindicaciones dependientes.

Breve descripción de los dibujos

50 La Figura 1 muestra una realización del extrusor (14) y la unidad de conformación (60). El extrusor tiene múltiples zonas de temperatura (por ejemplo, 20-30) y zonas de presión (por ejemplo, 20, 40-43) para controlar la formación de una fracción uniforme sometida a extrusión en condiciones que reduzcan, o sustancialmente eliminen, la degradación del principio activo.

55 La Figura 2 muestra una realización de una unidad de conformación de cadena. La unidad de conformación de cadena incluye un sistema de cadena superior e inferior (110 y 112) y una herramienta (100) para conformar la fracción (56) entrante sometida a extrusión y dar lugar a píldoras conformadas (19).

60 La Figura 3 muestra una realización de un aparato de dimensionado de extruido (por ejemplo, un dimensionador de cuerda). El dimensionador de cuerda incluye rodillos consecutivos (90-96) que rotan a velocidades consecutivamente más rápidas, para aceptar una fracción (52) entrada sometida a extrusión y expulsar una fracción (54) sometida de extrusión re-dimensionada (diámetro más pequeño) que se mueve de forma rápida.

65 La Figura 4 muestra el porcentaje de liberación del principio activo (es decir, disolución de acetaminofeno en 45 minutos) frente al porcentaje en peso del agente de matriz (por ejemplo, poli(óxido de etileno) o PEO) para dos formulaciones similares de píldora disuasoria de abuso que tienen agentes de matriz de diferentes peso molecular (por ejemplo, PEO de 300K Dalton vs PEO de 600 K Dalton).

5 La Figura 5 muestra el porcentaje en peso de partículas formadas por medio de trituración, que tienen un tamaño menor de 0,5 mm frente al porcentaje en peso del agente de matriz (por ejemplo, PEO). Las partículas se forman por medio de trituración de la formulación en un dispositivo de trituración de café comercial durante al menos 30 segundos.

La Figura 6 muestra un equipo capaz de ejecutar el análisis de "fuerza de ruptura de comprimido" tradicional.

10 Las Figuras 7-9 muestran un equipo capaz de ejecutar un análisis de "fuerza cortante" que incluye una unión de conjunto de cuña de fractura usado para simular unas tijeras de cocina comunes (Figuras 7 y 8 muestran vistas diferentes) y una unión de cuchilla de afeitar (Figura 9).

15 La Figura 10 muestra tablas de datos de fuerza cortante para la cuchilla de afeitar y las uniones de cuña de fractura.

Las Figuras 11 y 12 muestran el análisis de tamaño de partícula y los resultados de trituración para formulaciones a modo de ejemplo.

20 La Figura 13 muestra los resultados de los ensayos de disolución, pureza y evaluación de colorante sobre formulaciones a modo de ejemplo.

Descripción detallada

25 El abuso de fármacos de prescripción, en particular opiáceos, es un problema de salud pública serio y cada vez más frecuente. Para abordar este problema, se están desarrollando formulaciones nuevas que contienen propiedades disuasorias de abuso. Las propiedades disuasorias de abuso incluyen propiedades que hacen que la manipulación del producto resulte más difícil o que hagan el abuso del producto manipulado menos atractivo o reconfortante.

30 Recientemente, la FDA ha publicado una guía borrador para la industria relacionada con formulaciones que tengan propiedades disuasorias de abuso. Guía para la Industria: Opiáceos Disuasorios de Abuso - Evaluación y Etiquetado, Departamento de salud y servicios humanos de los Estados Unidos, FDA, CDER, enero de 2013. Las presentes recomendaciones dividen las formulaciones disuasorias de abuso en seis categorías, que incluyen: barreras físicas/químicas, combinaciones de agonista/antagonista, aversión, sistema de administración, profármaco o una combinación de los anteriores. Como se describe por parte de la guía de FDA, las categorías son:

35 Barreras Físicas/Químicas - Las barreras físicas pueden evitar el masticado, pulverización, corte, rallado o trituración. Las barreras químicas pueden resistir la extracción del opiáceo usando disolventes comunes tales como agua, alcohol, u otros disolventes orgánicos. Las barreras físicas y químicas pueden modificar la forma física de un fármaco oral, convirtiéndolo en menos susceptible de abuso.

40 Combinaciones de agonista/antagonista - Se puede añadir un antagonista de opiáceo para interferir con, reducir, o rechazar la euforia asociada con el abuso. El antagonista se puede secuestrar y liberar únicamente tras la manipulación del producto. Por ejemplo, se puede formar un producto de fármaco de manera que la sustancia que actúa como antagonista no sea clínicamente activa cuando se ingiere el producto, pero se vuelva activa si el producto se tritura e inyecta o inhala.

Aversión - Se pueden combinar sustancias para producir un efecto desagradable si la forma de dosificación se manipula antes de la ingestión o se usa una dosificación más elevada que la pautada.

50 Sistema de Administración (incluyendo formulaciones inyectables de liberación lenta e implantes) - Determinados diseños de liberación de fármaco o el método de administración de fármaco pueden ofrecer resistencia al abuso. Por ejemplo, una formulación inyectable de liberación lenta y liberación retardada que se administra intramuscularmente o un implante subcutáneo pueden resultar más difíciles de manipular.

55 Profármaco - Un profármaco que carece de actividad opiácea hasta la transformación en el tracto gastrointestinal puede resultar poco atractivo para rutas de abuso intranasal o de inyección intravenosa.

Combinación - Se pueden combinar dos o más de los métodos anteriores para disuadir el abuso.

60 Un analgésico opiáceo remitido para etiquetado como formulación disuasoria de abuso (ADF) debe mostrar conformidad con una o más de estas categorías. La presente divulgación se refiere a una píldora disuasoria de abuso para administración oral, que proporciona liberación inmediata de una sustancia farmacéutica activa y muestra conformidad con una o más de estas categorías. En una realización, la formulación disuasoria de abuso de la presente divulgación muestra conformidad con al menos una de las seis categorías FDA. En otra realización, la formulación disuasoria de abuso de la presente divulgación muestra conformidad con al menos dos de las seis categorías FDA. En otra realización, la formulación disuasoria de abuso de la presente divulgación muestra

conformidad con al menos tres de las seis categorías FDA. En otra realización, la formulación disuasoria de abuso de la presente divulgación muestra conformidad con al menos cuatro de las seis categorías FDA. En otra realización, la formulación disuasoria de abuso de la presente divulgación muestra conformidad con al menos cinco de las seis categorías FDA.

5 Por ejemplo, una píldora disuasoria de abuso de la presente divulgación puede reducir el abuso por medio de la incorporación de al menos una barrera física. La barrera física está diseñada para evitar el abuso basado en el masticado, pulverización, corte, rallado o trituración. Preferentemente, la barrera física evita o reduce la eficacia de estos métodos. Tal y como se usa en la presente memoria, la frase "disuasoria de abuso" se refiere a que el principio activo no se puede separar fácilmente de la formulación en una forma apropiada para abuso tal como por medio de, por ejemplo, trituración. La píldora disuasoria de abuso de la presente divulgación no se puede triturar fácilmente, extraer o ambos. Las medidas disuasorias de abuso dificultan la transformación de la píldora en un polvo o extracto para administración no oral, tal como intranasal o intravenosa.

15 En una realización, la presente divulgación se refiere a una píldora disuasoria de abuso, sometida a extrusión, oral, de liberación inmediata, formada de manera directa. La píldora incluye un principio activo susceptible de abuso, un agente de matriz y un plastificante. Después de la extrusión, el extruido se forma directamente para dar lugar a la píldora sin procesado adicional, tal como el uso de una etapa de corte.

20 Tal y como se usa en la presente memoria, la expresión "principio activo" o "principio activo susceptible de abuso" significa un opiáceo o compuesto relacionado con opiáceo sujeto a abuso potencial. El principio activo puede incluir, sin limitación, alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anfetamina, anileridina, bencilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, ciclazocina, desomorfina, dextroanfetamina, dextromoramida, dezocina, diampromida, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimepheptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitaceno, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, ketobemidona, levalorfanol, levofenacilmorfano, levofanol, lofentanilo, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopon, morfina, mirofina, nalbulfina, narceína, nicomorfina, norpipanona, opio, oxicodona, papvretum, pentazocina, fenadoxona, fenazocina, fenomorfanol, fenoperidina, piminodina, propiram, propoxifeno, sufentanilo, tilidina y tramadol, y sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos. Preferentemente, el principio activo es bien oxicodona o bien hidrocodona. En una realización, la formulación de la presente divulgación excluye oximorfona. Por ejemplo, la formulación de la presente invención contiene al menos un principio activo susceptible de abuso, con la condición de que el principio activo no sea oximorfona.

35 La cantidad de principio activo en la formulación puede variar dependiendo del principio activo, estabilidad, perfil de liberación y biodisponibilidad. La cantidad de principio activo en la formulación puede variar de aproximadamente un 0,50 % en peso a aproximadamente un 15 % en peso. Particularmente, la cantidad de principio activo en la formulación puede variar de aproximadamente un 0,75 % en peso a aproximadamente un 14 % en peso, o de aproximadamente un 1,0 % en peso a aproximadamente un 13 % en peso, o de aproximadamente un 2,0 % en peso a aproximadamente un 12 % en peso, o de aproximadamente un 3,0 % en peso a aproximadamente un 11 % en peso, o de aproximadamente un 5,0 % en peso a aproximadamente un 10 % en peso. Por ejemplo, la formulación puede ser una píldora de 100 mg que tiene aproximadamente 5 mg o aproximadamente 10 mg de principio activo (por ejemplo, oxicodona HCl o bitartrato de hidrocodona).

45 En otra realización, la cantidad de principio activo en la formulación puede variar de aproximadamente un 0,50 % en peso a aproximadamente un 40 % en peso. Particularmente, la cantidad de principio activo en la formulación puede variar de aproximadamente un 0,75 % en peso a aproximadamente un 37,5 % en peso, o de aproximadamente un 1,0 % en peso a aproximadamente un 35 % en peso, o de aproximadamente un 2,0 % en peso a aproximadamente un 34 % en peso, o de aproximadamente un 3,0 % en peso a aproximadamente un 32,5 % en peso, o de aproximadamente un 5,0 % en peso a aproximadamente un 30 % en peso. Por ejemplo, la formulación puede ser una píldora de 100 mg que tiene aproximadamente 5 mg o aproximadamente 30 mg de principio activo (por ejemplo, oxicodona HCl o bitartrato de hidrocodona).

55 Las formulaciones de la presente divulgación también pueden incluir un principio activo adicional. Los principios activos adicionales incluyen otros analgésicos, tales como acetaminofeno, ibuprofeno, ácido acetilsalicílico y/o naproxeno. Por ejemplo, la formulación puede incluir una combinación de oxicodona HCl/acetaminofeno, o una combinación de bitartrato de hidrocodona/acetaminofeno.

60 En una realización, la formulación incluye al menos un principio activo, por ejemplo, bitartrato de hidrocodona, y al menos un principio activo, por ejemplo, acetaminofeno. La cantidad de la al menos un principio activo y el ingrediente adicional en la formulación pueden variar dependiendo del principio activo del ingrediente adicional, su estabilidad, su perfil de liberación y su biodisponibilidad. Además de los intervalos proporcionados anteriormente para la cantidad de principio activo en la formulación, la cantidad de principio activo en la formulación también puede variar de aproximadamente un 0,10 % en peso a aproximadamente un 10,0 % en peso. Particularmente, la cantidad de principio activo en la formulación puede variar de aproximadamente un 0,20 % en peso a aproximadamente un 8,0 % en peso, o de aproximadamente un 0,3 % en peso a aproximadamente un 6,0 % en peso, o de

aproximadamente un 0,4 % en peso a aproximadamente un 4,0 % en peso, o de aproximadamente un 0,5 % en peso a aproximadamente un 2,0 % en peso. La cantidad de ingrediente adicional en la formulación puede variar de aproximadamente un 15 % en peso a aproximadamente un 80 % en peso. Particularmente, la cantidad de principio activo en la formulación puede variar de aproximadamente un 20 % en peso a aproximadamente un 75 % en peso, o de aproximadamente un 25 % en peso a aproximadamente un 70 % en peso, o de aproximadamente un 30 % en peso a aproximadamente un 65 % en peso. Por ejemplo, la formulación puede ser una píldora de 500 mg o 1.000 mg que tiene aproximadamente 5 mg o aproximadamente 10 mg de principio activo (por ejemplo, oxicodona HCl o bitartrato de hidrocodona) y aproximadamente 300 mg o aproximadamente 325 mg de analgésico adicional (por ejemplo, acetaminofeno).

La forma de dosificación de la presente divulgación se puede prestar a disuasión de abuso mediante la incorporación de al menos un agente de matriz en la formulación para aumentar la resistencia del comprimido más allá de las formas de dosificación convencionales. El agente de matriz aumenta la resistencia de la forma de dosificación con respecto a las fuerzas físicas o mecánicas, tales como pulverización o trituración. Seleccionando la calidad apropiada de peso molecular y la cantidad presente dentro de la formulación, es posible manipular las características de resistencia de la forma de dosificación con el fin de crear una amplia gama de píldoras disuasorias de abuso que tienen perfiles de liberación inmediata.

El agente de matriz también se presta a disuasión de abuso de forma de dosificación por medio de actuación como agente de aumento de la gelificación o la viscosidad. Tras el contacto con un disolvente (por ejemplo, una solución acuosa o semi-acuosa), la forma de dosificación es capaz de absorber el disolvente e hincharse para formar una sustancia viscosas o semi-viscosa. La formación de una sustancia viscosa o semi-viscosa reduce significativamente y/o minimiza la cantidad de disolvente libre que puede contener una cantidad de principio activo, y que se puede extraer en el interior de una jeringa. El agente de matriz también puede reducir la cantidad total de principio activo susceptible de extracción con el disolvente por medio de retención del principio activo en la matriz de gel. Los agentes típicos de matriz incluyen polímeros farmacéuticamente aceptables, normalmente polímeros hidrófilos, tales como los que forman hidrogeles. Estas propiedades permiten un sistema de administración de fármaco oral que cumpla al menos una de las categorías de la guía FDA (por ejemplo, "las barreras físicas y químicas pueden modificar la forma física de un fármaco oral convirtiéndolo en menos susceptible de abuso").

El agente de matriz puede exhibir un elevado grado de viscosidad tras el contacto con un disolvente apropiado. La elevada viscosidad puede mejorar la formación de geles altamente viscosos cuando se llevan a cabo intentos para triturar y disolver los contenidos de una formulación en un vehículo acuoso o semi-acuoso e inyectarlo por vía intravenosa. Por ejemplo, cuando un adicto tritura y disuelve la formulación en un disolvente, se forma un gel viscoso o semi-viscoso. El aumento de la viscosidad de la solución desaconseja la inyección del gel por parte del adicto por vía intravenosa o intramuscular, evitando que el adicto transfiera cantidades suficientes de la solución a la jeringa.

Los agentes de matriz apropiados son polímeros naturales o sintéticos capaces de proporcionar mayor resistencia a la pulverización o trituración. Los agentes de matriz divulgados incluyen agar, ácido alámico, ácido alginico, carmelosa, carboximetilcelulosa sódica, quitosano, copovidona, dextrina, gelatina, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa (HPMC), derivados de metilcelulosa, celulosa microcristalina, poli(ácido acrílico), poli(óxido de alquileno) (por ejemplo, poli(óxido de metileno), poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno), poli(acetato de vinilo), poli(alcohol vinílico), povidona, alginato de propilenglicol, polivinilcaprolactama - poli(acetato de vinilo) - copolímero injertado con polietileno glicol, pululano, dióxido de silicio, alginato de sodio, almidón y copolímeros de vinilpirrolidona-acetato de vinilo. En la reivindicación 1, el agente de matriz es un poli(óxido de etileno). El poli(óxido de etileno) es un polímero soluble en agua, no iónico que se encuentra fácilmente disponible en una amplia gama de calidades de peso molecular.

El agente de matriz debería ser capaz tanto de garantizar la formación de una forma de dosificación sólida por medio de extrusión como de permitir la liberación del principio activo. La formulación de la presente divulgación puede lograr ambas capacidades de uso de un agente de matriz que tenga peso molecular apropiado (o peso molecular promedio expresado en peso apropiado), tal como entre aproximadamente 50K Dalton y aproximadamente 300K Dalton como se divulga en la presente memoria.

En las realizaciones divulgadas, el agente de matriz tiene un peso molecular entre aproximadamente 100K y aproximadamente 300K Dalton. Particularmente, el agente de matriz tiene un peso molecular entre aproximadamente 150K y aproximadamente 250K Dalton, o aproximadamente 180K y aproximadamente 220K Dalton, o aproximadamente 190K y aproximadamente 210K Dalton, o aproximadamente 195K y aproximadamente 205K Dalton.

En otras realizaciones divulgadas, el agente de matriz tiene un peso molecular entre aproximadamente 100K y aproximadamente 200K Dalton. Particularmente, el agente de matriz tiene un peso molecular entre aproximadamente 120K y aproximadamente 180K Dalton, o aproximadamente 130K y aproximadamente 170K Dalton, o aproximadamente 140K y aproximadamente 160K Dalton, o aproximadamente 145K y aproximadamente 155K Dalton.

En la reivindicación 1, el agente de matriz tiene un peso molecular entre aproximadamente 50K y aproximadamente 150K Dalton. Particularmente, el agente de matriz tiene un peso molecular entre aproximadamente 80K y aproximadamente 120K Dalton, o aproximadamente 85K y aproximadamente 115K Dalton, o aproximadamente 90K y aproximadamente 110K Dalton, o aproximadamente 95K y aproximadamente 105K Dalton.

5 En otra realización, el agente de matriz tiene un peso molecular entre aproximadamente 50K y aproximadamente 100K Dalton. Particularmente, el agente de matriz tiene un peso molecular entre aproximadamente 55K y aproximadamente 95K Dalton, o aproximadamente 60K y aproximadamente 90K Dalton, o aproximadamente 65K y aproximadamente 85K Dalton, o aproximadamente 70K y aproximadamente 80K Dalton.

10 El rendimiento del agente de matriz y la formulación también dependen de la cantidad de agente de matriz presente en la formulación. La formulación, o forma de dosificación final, puede contener de aproximadamente un 10 % en peso a aproximadamente un 90 % en peso del agente de matriz como se divulga en la presente memoria.

15 En las realizaciones divulgadas, la formulación contiene entre aproximadamente un 40 % en peso y un 60 % en peso del agente de matriz. En la reivindicación 1, la formulación contiene entre aproximadamente un 45 % en peso y aproximadamente un 55 % en peso del agente de matriz, o de aproximadamente un 48 % en peso y aproximadamente un 52 % en peso del agente de matriz.

20 En otras realizaciones divulgadas, la formulación contiene entre aproximadamente un 35 % en peso y un 55 % en peso del agente de matriz. Particularmente, la formulación contiene entre aproximadamente un 40 % en peso y aproximadamente un 50 % en peso del agente de matriz, o de aproximadamente un 43 % en peso y aproximadamente un 47 % en peso del agente de matriz.

25 En otras realizaciones divulgadas, la formulación contiene entre aproximadamente un 30 % en peso y un 50 % en peso del agente de matriz. Particularmente, la formulación contiene entre aproximadamente un 35 % en peso y aproximadamente un 45 % en peso del agente de matriz, o de aproximadamente un 38 % en peso y aproximadamente un 42 % en peso del agente de matriz.

30 En otras realizaciones divulgadas, la formulación contiene entre aproximadamente un 25 % en peso y un 45 % en peso del agente de matriz. Particularmente, la formulación contiene entre aproximadamente un 30 % en peso y aproximadamente un 40 % en peso del agente de matriz, o de aproximadamente un 33 % en peso y aproximadamente un 37 % en peso del agente de matriz.

35 En otras realizaciones divulgadas, la formulación contiene entre aproximadamente un 20 % en peso y un 40 % en peso del agente de matriz. Particularmente, la formulación contiene entre aproximadamente un 25 % en peso y aproximadamente un 35 % en peso del agente de matriz, o de aproximadamente un 28 % en peso y aproximadamente un 32 % en peso del agente de matriz.

40 En otras realizaciones divulgadas, la formulación contiene entre aproximadamente un 15 % en peso y un 35 % en peso del agente de matriz. Particularmente, la formulación contiene entre aproximadamente un 20 % en peso y aproximadamente un 30 % en peso del agente de matriz, o de aproximadamente un 23 % en peso y aproximadamente un 27 % en peso del agente de matriz.

45 La forma de dosificación de la presente divulgación también se puede prestar a disuasión del abuso mediante la incorporación de al menos un plastificante en la formulación. El plastificante puede proporcionar a la forma de dosificación una naturaleza cerosa tras exposición a fuerzas físicas o mecánicas, tales como pulverización o trituración. Los plastificantes apropiados pueden estar seleccionados entre el grupo que consiste en polialquilen glicoles (por ejemplo, polietilen glicol y éter monometílico de polietilen glicol), citrato de acetiltributilo, citrato de acetiltriethyl, aceite de ricino, monoglicéridos diacetilados, sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, glicerina, propilenglicol, pululano, solución de sorbitol y sorbitano, triacetina, citrato de tributilo y citrato de triethyl. En una realización, el plastificante es polietilen glicol.

En la reivindicación 1, el plastificante comprende un polialquilen glicol.

55 El rendimiento del plastificante depende del tamaño y cantidad del plastificante presente en la formulación. En una realización, el plastificante no se puede filtrar y/o separar de una solución resultante de agua y/o alcohol. La formulación de la presente divulgación puede incluir un plastificante que tiene un peso molecular entre aproximadamente 1K Dalton y aproximadamente 15K Dalton. Particularmente, el peso molecular está entre aproximadamente 2K Dalton y aproximadamente 14K, aproximadamente 3K y aproximadamente 13K Dalton, aproximadamente 5K y aproximadamente 10K Dalton, o aproximadamente 7K y aproximadamente 9K Dalton.

65 La formulación, o forma de dosificación final, puede contener entre aproximadamente un 5,0 % en peso y aproximadamente un 60 % en peso de plastificante. En una realización, la formulación contiene entre aproximadamente un 20 % en peso y un 60 % en peso del plastificante. Particularmente, la formulación contiene entre aproximadamente un 30 % en peso y aproximadamente un 50 % en peso de plastificante, o de aproximadamente un 35 % en peso y aproximadamente un 45 % en peso de plastificante. En otra realización, la

5 formulación contiene entre aproximadamente un 15 % en peso y un 30 % en peso de plastificante. Particularmente, la formulación contiene entre aproximadamente un 20 % en peso y aproximadamente un 28 % en peso de plastificante, o aproximadamente un 23 % en peso y aproximadamente un 27 % en peso de plastificante. En otra realización, la formulación contiene entre aproximadamente un 5,0 % en peso y aproximadamente un 20 % en peso de plastificante. Particularmente, la formulación contiene entre aproximadamente un 8,0 % en peso y aproximadamente un 17 % en peso de plastificante, o aproximadamente un 10 % en peso y aproximadamente un 15 % en peso de plastificante.

10 La forma de dosificación de la presente divulgación también puede contener una carga/excipiente de aglutinante (en la presente memoria "carga"). La carga se puede añadir para proporcionar o aumentar la consistencia del extruido para el procesado con el fin de producir una forma final de dosificación. La carga puede contribuir con dureza y disolución de la forma de dosificación. La carga puede ser un excipiente conocido para uso en formulaciones farmacéuticas que, tras la extrusión, sea capaz de producir un extruido que mantenga su forma. En algunas realizaciones, la carga puede tener una temperatura de fusión por encima de las temperaturas del proceso de extrusión, tales como una temperatura de fusión por encima de aproximadamente 80 °C, 90 °C, 100 °C, 110 °C, 120 °C o 130 °C. La carga también puede ser un material que exhiba propiedades excelentes de flujo y compresión, en la que dichas propiedades de flujo y compresión se miden por medio de métodos tradicionales conocidos por las personas expertas en la técnica de las formulaciones farmacéuticas.

15 La carga puede estar seleccionada entre el grupo que consiste en celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, celulosa en polvo, almidón de maíz, almidón de maíz modificado, almidón de patata, monohidrato de lactosa, lactosa anhidra, manitol, fosfato de calcio dibásico dihidratado, fosfato cálcico dibásico anhidro, carbonato de magnesio, eritritol, trehalosa y mezclas de los mismos. En una realización, la carga es celulosa microcristalina y/o lactosa monohidratada.

20 En algunas realizaciones, la carga también puede resultar útil como desintegrante. Por ejemplo, la inclusión de un 10 % o más de una carga, por ejemplo, celulosa microcristalina, también actúa como desintegrante.

25 El rendimiento de la carga y la formulación también depende de la cantidad de carga presente en la formulación. La formulación, o forma de dosificación final, puede contener entre aproximadamente un 0 % en peso y aproximadamente un 40 % de carga. En una realización, la formulación contiene entre aproximadamente un 10 % en peso y un 40 % en peso de carga. Particularmente, la formulación contiene entre aproximadamente un 20 % en peso y un 40 % en peso de carga, aproximadamente un 30 % en peso y aproximadamente un 40 % de carga, aproximadamente un 32 % y aproximadamente un 38 % de carga, o aproximadamente un 34 % y aproximadamente un 36 % de carga. En otra realización, la formulación contiene entre aproximadamente un 25 % en peso y aproximadamente un 35 % en peso de carga. Particularmente, la formulación contiene entre aproximadamente un 27 % en peso y aproximadamente un 33 % en peso de carga, o aproximadamente un 29 % en peso y aproximadamente un 31 % en peso de carga. En otra realización, la formulación contiene entre aproximadamente un 20 % en peso y aproximadamente un 30 % en peso de carga. Particularmente, la formulación contiene entre aproximadamente un 22 % en peso y aproximadamente un 28 % en peso de carga, o aproximadamente un 24 % en peso y aproximadamente un 26 % en peso de carga. En otra realización, la formulación contiene entre aproximadamente un 10 % en peso y aproximadamente un 20 % en peso de carga. Particularmente, la formulación contiene entre aproximadamente un 12 % en peso y aproximadamente un 18 % en peso de carga, o aproximadamente un 14 % en peso y aproximadamente un 16 % en peso de carga. En otra realización, la formulación de la presente divulgación excluye una carga.

30 En una realización, la formulación incluye un desintegrante. El desintegrante favorece la desintegración de la píldora, y la disolución del principio activo, tras administración y contacto con agua. El desintegrante puede estar seleccionado entre glicolato de almidón de sodio, polivinilpirrolidona reticulada, bicarbonato sódico/ácido cítrico, ácido alginico y combinaciones de los mismos. La formulación, o forma de dosificación final, puede contener entre aproximadamente un 1,0 % en peso y aproximadamente un 20 % en peso de desintegrante. Particularmente, la formulación contiene entre aproximadamente un 1,0 % en peso y aproximadamente un 10 % en peso de desintegrante. En otra realización, la formulación de la presente divulgación excluye un desintegrante.

35 En otra realización, la formulación incluye un colorante. Un colorante resulta útil para distinguir o identificar la píldora de la presente divulgación entre otros productos de fármaco. El colorante puede estar seleccionado entre colorantes conocidos apropiados para su uso en formulaciones farmacéuticas o aprobados por la FDA para dicho uso. Por ejemplo, el colorante puede ser FD&Azul N°. 2 o una mezcla de 50/50 % en peso de FD&C Azul N°. 2 en polietilén glicol. En una realización, la mezcla de colorante y polietilén glicol no se puede filtrar sustancialmente y/o separar de una solución resultante de agua y/o alcohol. La formulación, o forma de dosificación final, puede contener entre aproximadamente un 0,10 % en peso y aproximadamente un 15 % de colorante. Particularmente, la formulación puede contener entre aproximadamente un 0,20 % en peso y aproximadamente un 12,5 % en peso de colorante, o aproximadamente un 0,50 % en peso y aproximadamente un 10 % en peso de colorante. En algunas realizaciones, la formulación contiene al menos un 0,1 %, 0,2 %, 0,3 %, 0,5 %, 0,8 %, 1,0 %, 1,5 %, 2,0 %, 2,5 %, 3,0 %, 3,5 %, 4,0 %, 4,5 %, 5,0 %, 5,5 %, 6,0 %, 6,5 %, 7,0 %, 7,5 %, 8,0 %, 8,5 %, 9,0 %, 9,5 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 % y 20 % de colorante. Estos valores también se pueden usar para definir un intervalo de colorante presente en las formulaciones, por ejemplo, aproximadamente de un 3,0 % a aproximadamente un 5,0 %. En otra realización, la

formulación de la presente divulgación excluye un colorante.

En otra realización, la formulación incluye un conservante o antioxidante. El conservante o antioxidante reduce o limita la degradación o deterioro de la forma de dosificación disuasoria de abuso. Por ejemplo, los componentes del sistema de administración de fármaco oral (por ejemplo, principios activos, agentes de matriz) puede experimentar degradación (por ejemplo, reducción oxidativa, escisión de cadena) debido a la oxidación. La prevención de degradación resulta esencial para mantener un perfil de liberación apropiado. Por ejemplo, el peso molecular del poli(óxido de etileno) en la formulación afecta al perfil de liberación del principio activo. La adición de un conservante o antioxidante en la formulación que reduzca o elimine la degradación del peso molecular del poli(óxido de etileno) resulta útil para mantener el perfil de liberación del principio activo.

El conservante o antioxidante pueden estar seleccionados entre conservantes o antioxidantes conocidos por los expertos en la técnica para su uso en formulaciones farmacéuticas, tales como ácido cítrico, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), ácido eritórbito, ácido hipofosforoso, ácido lactobiónico, monoglicérol, metabisulfito de potasio, galato de propilo, racemetionina, bisulfito sódico, sulfoxilato de formaldehído de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio, tiosulfato de sodio, cloruro estannoso, dióxido de azufre y tocoferoles. La formulación, o forma de dosificación final, puede contener entre aproximadamente un 0,1 % en peso y aproximadamente un 2,0 % en peso o aproximadamente un 0,25 % en peso y aproximadamente un 0,75 % en peso de conservante o antioxidante. En otra realización, la formulación de la presente divulgación excluye un conservante o antioxidante.

En algunas realizaciones, la forma de dosificación incluye uno o más agentes que disminuyen la pureza del principio activo en una solución de alcohol o producto de extracción. El agente de disminución de pureza de alcohol puede reducir o limitar el potencial de abuso disminuyendo el porcentaje en peso total de principio activo encontrado en la solución de alcohol o la extracción basada en alcohol aumentando la cantidad de otras sustancias también encontradas en la solución o extracción. Por ejemplo, una forma común de abuso implica la extracción de un principio activo usando etanol, o soluciones de etanol (por ejemplo, etanol al 1- % - 99 %), que tiene como resultado un polvo muy puro. Cuando se introduce en una solución de alcohol, los componentes del sistema de administración de fármaco oral que contiene un agente de disminución de pureza de alcohol (por ejemplo, principios activos, excipientes) puede disolverse en la solución, creando un líquido homogéneo que evita la extracción y la posterior evaporación de alcohol hasta obtener un principio activo muy puro. En una realización, el agente de disminución de pureza de alcohol disminuye sustancialmente la pureza del alcohol resultante y/o la solución de agua o polvo. En otra realización, el agente de disminución de pureza de alcohol no es soluble en agua. La forma de dosificación puede contener entre aproximadamente un 0,1 % en peso a un 40 % en peso de agente de disminución de pureza de alcohol. En algunas realizaciones, la formulación contiene al menos un 0,1 %, 0,25 %, 0,5 %, 1,0 %, 2,0 %, 3,0 %, 4,0 %, 5,0 %, 6,0 %, 7,0 %, 8,0 %, 9,0 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, 35 %, 36 %, 37 %, 38 %, 39 %, 40 % de agente de disminución de pureza de alcohol. Estos valores también se pueden usar para definir un intervalo de agente presente en las formulaciones, por ejemplo, aproximadamente de un 5,0 % a aproximadamente un 15,0 %. En otra realización, la forma de dosificación de la presente divulgación excluye un agente de disminución de pureza de alcohol.

El agente de disminución de pureza de alcohol puede estar seleccionado entre excipientes conocidos por el experto en la técnica para su uso en formulaciones farmacéuticas, tales como ácido algínico, acetato de calcio, carbómeros, carboximetilcelulosa, etilcelulosa, gelatina, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, poloxámeros, poli(alcohol vinílico), poli(acetato de vinilo), polivinilpirrolidona y alginato de sodio. En una realización específica, el agente es acetato de calcio.

En algunas realizaciones, el agente de disminución de pureza de alcohol reduce la pureza de una alcohol resultante y/o solución de agua o polvo en al menos un 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, un 90 % o un 95 %. Estos valores también se pueden usar para definir un intervalo de reducción de pureza, por ejemplo, de aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 30 %.

Adicionalmente, la formulación puede incluir al menos un aditivo independientemente seleccionado entre tensioactivos, agentes que confiere volumen, lubricantes, aromatizantes o combinación de los mismos.

La píldora disuasoria de abuso de la presente divulgación es susceptible de liberación inmediata del principio activo. La forma de dosificación se puede fabricar para proporcionar una composición que exhiba un perfil de liberación inmediata de al menos un principio activo. Tal y como se usa en la presente memoria, "liberación inmediata" se refiere a una forma de dosificación que libera el principio activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de forma sustancialmente completa en el interior del tracto gastrointestinal del usuario en un periodo de menos de una hora, y con frecuencia, menos de aproximadamente 45 minutos desde la ingestión. En una realización, la cantidad de principio activo liberado a partir de la forma de dosificación, por ejemplo, oxicodona HCl, por medio de exposición a un agua desaireada en 45 minutos es mayor o igual que un 75 %. En otra realización, la cantidad de principio activo liberado a partir de la forma de dosificación, por ejemplo, bitartrato de hidrocodona/acetaminofeno,

por medio de exposición a una solución de ácido clorhídrico 0,1 N en 30 minutos es mayor o igual que un 90 %.

En una realización, la formulación de la presente divulgación libera igual o más de aproximadamente un 75 % del principio activo en 45 minutos después de la administración o por medio de ensayo de disolución. Particularmente, la formulación libera igual o más de aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 90 %, o aproximadamente un 95 % del principio activo en 45 minutos después de la administración o por medio de ensayo de disolución.

En otras realizaciones, la formulación de la presente divulgación libera igual o más de aproximadamente un 90 % del principio activo en 30 minutos después de la administración o por medio de ensayo de disolución. Particularmente, la formulación libera igual o más de aproximadamente un 92 %, aproximadamente un 94 %, aproximadamente un 96 %, o aproximadamente un 98 % del principio activo en 30 minutos después de la administración o por medio de ensayo de disolución.

La formulación de la presente divulgación es disuasoria de abuso y no libera rápidamente el principio activo en un tiempo relativamente corto una vez que ha comenzado la administración o el ensayo de disolución. En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación libera igual o más de aproximadamente un 95 % del principio activo en 20 minutos después de la administración o por medio de ensayo de disolución. Particularmente, la formulación libera menos de aproximadamente un 90 % del principio activo, menos de aproximadamente un 85 %, menos de aproximadamente un 80 %, menos de aproximadamente un 75 %, menos de aproximadamente un 70 %, menos de aproximadamente un 65 % o menos de aproximadamente un 60 % en 20 minutos después de la administración o por medio de ensayo de disolución.

En otras realizaciones, la formulación de la presente divulgación libera igual o más de aproximadamente un 95 % del principio activo en 15 minutos después de la administración o por medio de ensayo de disolución. Particularmente, la formulación libera menos de aproximadamente un 90 % del principio activo, menos de aproximadamente un 85 %, menos de aproximadamente un 80 %, menos de aproximadamente un 75 %, menos de aproximadamente un 70 %, menos de aproximadamente un 65 % o menos de aproximadamente un 60 % en 15 minutos después de la administración o por medio de ensayo de disolución.

En una realización, la presente divulgación se refiere a una píldora disuasoria de abuso, de liberación inmediata, de liberación inmediata que comprende un principio activo susceptible de abuso, en la que menos de aproximadamente un 95 % del principio activo se libera a partir de la forma de dosificación en 20 minutos después de la administración, y en la que igual o más de un 75 % del principio activo se libera de la forma de dosificación en 45 minutos después de la administración. En otra realización, la presente divulgación se refiere a una píldora disuasoria de abuso, de liberación inmediata, oral formada directamente, que comprende un principio activo susceptible de abuso, en la que menos de aproximadamente un 95 % del principio activo se libera a partir de la forma de dosificación en 15 minutos después de la administración, y en la que igual o más de un 90 % del principio activo se libera de la forma de dosificación en 30 minutos después de la administración.

La formulación, o la píldora disuasoria de abuso, puede incluir también al menos una barrera física para reducir el abuso. La barrera física puede ser la incapacidad de la píldora para ser objeto de abuso por medio de pulverización e ingestión, pulverización e inhalación, pulverización e inyección o combinaciones de las mismas. Por ejemplo, la píldora disuasoria de abuso de la presente divulgación puede no resultar apropiada para pulverización significativa por medio de una fuerza física o mecánica.

Uno de los medios más comunes de abuso de un analgésico opiáceo administrado por vía oral implica la manipulación de la forma de dosificación oral con el fin de provocar una administración rápida al torrente sanguíneo por medio de inhalación nasal. Con el fin de usar la inhalación como medio eficaz de abuso, se debe manipular la forma de dosificación original para disminuir el tamaño de partícula del fármaco ingerido hasta aproximadamente 0,5 mm o menos. Un tamaño de partícula de aproximadamente 0,5 mm o menos resulta necesario para tener lugar la absorción intranasal eficaz. Limitando la cantidad de partículas por debajo de aproximadamente 0,5 mm que el adicto puede obtener por métodos razonables, se puede hacer que la inhalación resulte un medio de abuso ineficaz. Una forma de poder crear esta barrera física es la captura del principio activo susceptible de abuso en una matriz de plástico que sea resistente a la ruptura física para producir partículas más pequeñas que aproximadamente 0,5 mm.

La forma de dosificación de la presente divulgación puede inhibir la manipulación por medio de trituración o pulverización usando un equipo común, tal como un dispositivo de trituración de café. Por ejemplo, la formulación disuade el abuso limitando el tamaño de partícula al cual se puede triturar la formulación. La formulación evita que la píldora, o al menos partes sustanciales de la píldora, se triture para dar lugar a partículas que tienen un tamaño de partícula de aproximadamente 0,5 mm o menos que puedan pasar a través de la membrana de la cavidad nasal. La forma de dosificación también puede limitar significativamente la extracción del principio activo por medio de disolventes comunes (por ejemplo, agua fría o etanol acuoso destilado) a partir de la formulación. Por ejemplo, la formulación disuade el abuso limitando la capacidad de las personas para extraer el principio activo de la formulación (ya sea intencionada o no intencionadamente), de manera que el principio activo no se pueda concentrar fácilmente para administración parenteral. La formulación disuasoria de abuso también puede incluir, pero no

requiere, la incorporación de otros agentes disuasorios tales como antagonistas o irritantes.

En una realización, la píldora disuasoria de abuso de la presente divulgación puede no resultar apropiada para trituración o machacado para dar lugar a una forma susceptible de abuso. En un ensayo de dispositivo de trituración de café como se describe en el Ejemplo 1 (por ejemplo, trituración en un dispositivo de trituración de café a aproximadamente 20.000 + rpm durante aproximadamente 30-60 segundos) la píldora sigue en forma que no resulta susceptible de abuso. El ensayo de dispositivo de trituración de café puede llevarse a cabo usando un dispositivo de trituración de café comercial, o equivalente, capaz de triturar las píldoras disuasorias de abuso. Las píldoras sometidas a ensayo que usan el ensayo de dispositivo de trituración de café tienen una parte sustancial de las partículas resultante con un tamaño de partícula que no es susceptible de abuso, es decir, no es susceptible de administración intranasal. Las píldoras disuasorias de abuso que tienen una cantidad sustancial de dichas partículas reducen la eficacia de coste o de incentivos de las personas que pretenden hacer uso abusivo de las formulaciones. Por ejemplo, un adicto potencial que no solo puede tener acceso a administración intranasal, experimentará disuasión de menos de aproximadamente un 50 % del principio activo en cuanto a abuso de la formulación.

Tras la exposición a una fuerza de trituración (por ejemplo, ensayo de dispositivo de trituración de café o equivalente), la píldora disuasoria de abuso se puede triturar para dar lugar a partículas en las que al menos aproximadamente un 50 % en peso de las partículas trituradas tienen un tamaño de partícula mayor de aproximadamente 0,5 mm. Particularmente, tras exposición a una fuerza de trituración, la píldora disuasoria de abuso se puede triturar para dar lugar a partículas en las que al menos aproximadamente un 55 % en peso de las partículas trituradas, un 60 % en peso de las partículas trituradas, un 65 % en peso de las partículas trituradas, un 70 % en peso de las partículas trituradas, un 75 % en peso de las partículas trituradas, un 80 % en peso de las partículas trituradas, un 85 % en peso de las partículas trituradas, un 90 % en peso de las partículas trituradas, o un 95 % en peso de las partículas trituradas tiene un tamaño de partícula mayor de aproximadamente 0,5 mm.

En otra realización, la píldora disuasoria de abuso de la presente divulgación puede ser capaz de formar un hidrogel tras exposición a una solución acuosa o semi-acuosa. La formación del hidrogel disuade el abuso limitando la capacidad de las personas para extraer el principio activo de la formulación, de manera que el principio activo no se pueda concentrar fácilmente para administración parenteral.

En algunas realizaciones, la píldora disuasoria de abuso de la presente divulgación puede ser capaz de liberar su colorante tras la introducción en una solución acuosa o semi-acuosa. El colorante proporcionar una disuasión visual del abuso por medio de la administración parenteral, proporcionando a la solución un color turbio y/o intenso. En algunas realizaciones, el colorante no es susceptible de separación de la solución por medio de nailon, PTFE, café u otros filtros fácilmente disponibles o técnicas de filtración.

En otra realización, la presente divulgación se refiere a un proceso para la producción de una píldora oral, de liberación inmediata, disuasoria de abuso, que contiene al menos un principio activo susceptible de abuso, que comprende procesar una mezcla uniforme de al menos un principio activo susceptible de abuso, un agente de matriz y un plastificante, por medio de extrusión en masa fundida caliente para producir un extruido. El extruido se puede formar usando una unidad de conformación para dar lugar a una píldora.

La extrusión en masa fundida caliente es una técnica de procesado usada para preparar las formulaciones y composiciones de la presente divulgación ya que permite la creación de matrices poliméricas homogéneas con propiedades específicas disuasorias de abuso. Por ejemplo, variando las propiedades específicas de parámetros de procesado y de formulación tales como el tiempo de disolución, es posible modificar selectivamente la resistencia de pulverización, aptitud de procesado del material y estabilidad. Las formulaciones que incluyen agentes de matriz poliméricos (por ejemplo, poli(óxido de etileno)) pueden proporcionar una ventaja única ya que permiten que formulaciones en las que las características de liberación se pueden controlar, al tiempo que crean una barrera física que evita el abuso (por ejemplo, a través de un medio de inhalación nasal o inyección intravenosa). Adicionalmente, en un proceso de extrusión en masa fundida caliente, se pueden proporcionar datos analíticos de procesado en tiempo real. El proceso también se puede adaptar para el procedimiento de fabricación de proceso continuo, al contrario que el procesado tradicional lote a lote.

La píldora disuasoria de abuso de la presente divulgación se puede conformar por medio de extrusión en masa fundida caliente usando dispositivos de extrusión comercialmente disponibles, tales como un extrusor de husillo gemelar. Diversos factores del proceso de extrusión pueden afectar a la fracción final sometida a extrusión, que incluyen: diseño del husillo (puntuación absoluta), velocidad de husillo, perfil de temperatura, tasa de alimentación, tiempo de residencia, presión de la boquilla y tamaño de la boquilla. Estos factores se pueden variar para obtener un extruido con capacidades de procesado deseadas, tales como que el extruido sea uniforme, mantenga su forma y sea susceptible de conformación para dar lugar a píldoras por medio de una unidad de conformación.

Un extrusor a modo de ejemplo y un sistema (10) de unidad de conformación se muestran en la Figura 1. El extrusor (14) incluye una tolva o unidad de alimentación (12) en la que se prepara o a la que se transfiere una mezcla uniforme de la formulación. La mezcla uniforme se alimenta al interior de la entrada (16) del extrusor (14) por medio de alimentación con una unidad de dosificación volumétrica o gravimétrica. La formulación de la presente divulgación

se mezcla preferentemente de manera uniforme antes de la introducción en el proceso de extrusión. Una mezcla insuficiente de los componentes puede producir una fracción no uniforme sometida a extrusión y píldoras disuasorias de abuso no uniformes que tienen cantidades inconsistentes de principio activo. La sobre-mezcla puede producir una formulación que se comporta de forma pobre. El proceso de mezcla se puede controlar usando una técnica analítica de proceso para determinar cuándo se logra una mezcla uniforme. En una realización, el recipiente de mezcla o tolva (12) puede estar equipado con un sistema de control de infrarrojo próximo (NIR) para la detección en continuo en línea de la mezcla.

En una realización, el control del proceso de mezcla por medio de NIR implica la preparación de un espectro convencional NIR para cada formulación. Los espectros convencionales NIR se pueden preparar empíricamente por medio de control de la mezcla de los diferentes lotes de la formulación. Las condiciones de mezcla y/o proceso de extrusión se pueden correlacionar con los espectros NIR para determinar un espectro convencional NIR para una forma concreta de dosificación. Una vez que se determinan las condiciones y espectro de control NIR óptimos, se mezcla la formulación hasta lograr el NIR convencional. El experto en la técnica dotado de la presente divulgación puede implementar un sistema de control por infrarrojo próximo para la detección en continuo en línea de la mezcla.

El extrusor (14) posteriormente procesa la mezcla para dar lugar a una masa fundida y provoca el paso del extruido (50) hacia afuera del extrusor (14) a través de la sección de boquilla (30) y a través de la salida de boquilla (18). El extrusor (14) puede tener zonas de temperaturas (20-30) y zonas de presión (40-43). Estas zonas pueden incluir componentes para calentar y presurizar el extrusor (14) o pueden incluir sensores para medir la temperatura y/o la presión de cada zona particular.

Tal y como se usa en la presente memoria, la expresión temperatura de la masa fundida hace referencia a la temperatura a la cual el excipiente cambia de estado sólido a líquido. Tal y como se usa en la presente memoria, la expresión temperatura de reblandecimiento se refiere a la temperatura a la cual un excipiente cambia de forma sólida a sólido dinámico y maleable.

El perfil de temperatura del extrusor (14) es importante para obtener una fracción (50) sometida a extrusión uniforme con escasos o nulos productos de degradación. El calentamiento se puede aplicar para reblandecer, y en algunas realizaciones para fundir, los excipientes (por ejemplo, un agente de matriz, plastificante) para formar una matriz homogénea con el fin de encapsular el principio activo. El perfil de temperatura del extrusor, o las temperaturas en las zonas (20-30) del extrusor, se mantienen preferentemente por debajo del punto de fusión, y con frecuencia del punto de degradación, del principio activo.

Por ejemplo, la temperatura de fusión del poli(óxido de etileno) es de aproximadamente 67 °C y del polietilén glicol es de aproximadamente 63 °C. Los principios activos comunes comienzan a fundirse a temperaturas mucho mayores que estas. Por ejemplo, la temperatura de fusión de oxicodona HCl es de aproximadamente 219 °C y del bitartrato de hidrocodona es de aproximadamente 147 °C. Preferentemente, la temperatura de una o más de las zonas (20-30) se mantiene igual o por debajo del punto de fusión de los principios activos farmacéuticos. En particular, la temperatura de una o más de las zonas (20-30) se mantiene por debajo de aproximadamente 120 °C, 110 °C, 100 °C, 90 °C, 80 °C, 75 °C, 70 °C, 65 °C o 60 °C.

En una realización, la temperatura de al menos una o más de las zonas (20-30) del extrusor se mantiene igual o por debajo del punto de fusión de los principios activos farmacéuticos. Particularmente, la temperatura de al menos una de las zonas se mantiene por debajo de aproximadamente 120 °C, aproximadamente 110 °C, aproximadamente 100 °C, aproximadamente 90 °C, aproximadamente 80 °C, aproximadamente 75 °C, aproximadamente 70 °C, aproximadamente 65 °C o aproximadamente 60 °C.

En otra realización, la temperatura de al menos dos de las zonas (20-30) del extrusor se mantiene igual o por debajo del punto de fusión de los principios activos farmacéuticos. Particularmente, la temperatura de al menos dos de las zonas se mantiene por debajo de aproximadamente 120 °C, aproximadamente 110 °C, aproximadamente 100 °C, aproximadamente 90 °C, aproximadamente 80 °C, aproximadamente 75 °C, aproximadamente 70 °C, aproximadamente 65 °C o aproximadamente 60 °C.

En otra realización, la temperatura de al menos tres de las zonas (20-30) del extrusor se mantiene igual o por debajo del punto de fusión de los principios activos farmacéuticos. Particularmente, la temperatura de al menos tres de las zonas se mantiene por debajo de aproximadamente 120 °C, aproximadamente 110 °C, aproximadamente 100 °C, aproximadamente 90 °C, aproximadamente 80 °C, aproximadamente 75 °C, aproximadamente 70 °C, aproximadamente 65 °C o aproximadamente 60 °C.

En otra realización, la temperatura de al menos cuatro de las zonas (20-30) del extrusor se mantiene igual o por debajo del punto de fusión de los principios activos farmacéuticos. Particularmente, la temperatura de al menos cuatro de las zonas se mantiene por debajo de aproximadamente 120 °C, aproximadamente 110 °C, aproximadamente 100 °C, aproximadamente 90 °C, aproximadamente 80 °C, aproximadamente 75 °C, aproximadamente 70 °C, aproximadamente 65 °C o aproximadamente 60 °C.

5 En otra realización, la temperatura de al menos cinco de las zonas (20-30) del extrusor se mantiene igual o por debajo del punto de fusión de los principios activos farmacéuticos. Particularmente, la temperatura de al menos cinco de las zonas se mantiene por debajo de aproximadamente 120 °C, aproximadamente 110 °C, aproximadamente 100 °C, aproximadamente 90 °C, aproximadamente 80 °C, aproximadamente 75 °C, aproximadamente 70 °C, aproximadamente 65 °C o aproximadamente 60 °C.

10 En otra realización, la temperatura de al menos seis de las zonas (20-30) del extrusor se mantiene igual o por debajo del punto de fusión de los principios activos farmacéuticos. Particularmente, la temperatura de al menos seis de las zonas se mantiene por debajo de aproximadamente 120 °C, aproximadamente 110 °C, aproximadamente 100 °C, aproximadamente 90 °C, aproximadamente 80 °C, aproximadamente 75 °C, aproximadamente 70 °C, aproximadamente 65 °C o aproximadamente 60 °C.

15 En otra realización, la temperatura de todas las zonas (20-30) del extrusor se mantiene igual o por debajo del punto de fusión de los principios activos farmacéuticos, con excepción opcional de la zona de boquilla. Particularmente, la temperatura de todas las zonas se mantiene por debajo de aproximadamente 120 °C, aproximadamente 110 °C, aproximadamente 100 °C, aproximadamente 90 °C, aproximadamente 80 °C, aproximadamente 75 °C, aproximadamente 70 °C, aproximadamente 65 °C o aproximadamente 60 °C, con excepción opcional de la zona de boquilla.

20 La temperatura de la boquilla (18, 30) se puede mantener en una temperatura ligeramente mayor que la temperatura de una o más de las otras zonas. En algunas realizaciones, la temperatura de boquilla (18, 30) se mantiene en un valor igual o ligeramente mayor que el punto de fusión del extruido, o la matriz y el plastificante, para garantizar una fracción (50) uniforme sometida a extrusión que sal de la salida de boquilla (18).

25 El extrusor (14) también tiene un perfil de presión. La presión es importante para fundir los excipientes con el fin de mezclar de manera más eficaz y para forzar la fracción (50) sometida a extrusión a través de la salida de boquilla (18) para que abandona el extrusor (14) de manera uniforme. Particularmente, las presiones en las zonas y también la presión en la salida de boquilla (18) se mantiene en un valor igual o por encima de 5 bares, aproximadamente 10 bares, aproximadamente 15 bares, aproximadamente 20 bares, aproximadamente 30 bares, aproximadamente 40 bares, aproximadamente 50 bares, aproximadamente 60 bares, aproximadamente 70 bares, aproximadamente 80 bares, aproximadamente 90 bares, aproximadamente 100 bares o aproximadamente 110 bares.

35 En una realización, la presión de una o más zonas de presión (40-43) en el extrusor (14) se mantiene a una presión suficientemente elevada para lograr la fusión, compresión y mezcla de la matriz y agentes de plastificado con excipientes que no se funden (por ejemplo, API, carga, desintegrantes y antioxidante) al tiempo que la temperatura de una o más de las zonas de temperatura (20-30) es igual o ligeramente menor que el punto de fusión a presión normalizada de estos agentes. La mayor presión permite una mezcla más eficaz debido a las fuerzas de compactación y cizalladura sin tener que aumentar drásticamente la temperatura. Estas bajas temperaturas reducen, o sustancialmente eliminan, la formación de productos de degradación a partir de los principios activos. En una realización, la presión producida sobre la boquilla (43) del extrusor (14) se mantiene en un valor suficientemente elevado para reducir el flujo pulsante y garantizar el suministro de una fracción (50) sometida a extrusión uniforme a través de la salida de la boquilla (18). Una presión suficientemente elevada contribuye a la compactación de la masa fundida homogénea para dar lugar a una hebra apta para procesado de diámetro deseado.

45 En una realización, la presión de al menos una de las zonas de presión (40-43) se mantiene a una presión suficientemente elevada para lograr la fusión, compresión y mezcla de la matriz y agentes plastificantes con el principio activo y cualesquiera excipientes que no se funden. Particularmente, la presión de al menos una de las zonas se mantiene en un valor igual o por encima de aproximadamente 5 bares, aproximadamente 10 bares, aproximadamente 15 bares, aproximadamente 20 bares, aproximadamente 30 bares, aproximadamente 40 bares, aproximadamente 50 bares, aproximadamente 60 bares, aproximadamente 70 bares, aproximadamente 80 bares, aproximadamente 90 bares, aproximadamente 100 bares o aproximadamente 110 bares.

55 En otra realización, la presión de al menos dos de las zonas de presión (40-43) se mantiene a una presión suficientemente elevada para lograr la fusión, compresión y mezcla de la matriz y agentes plastificantes con el principio activo y cualesquiera excipientes que no se funden. Particularmente, la presión de al menos dos de las zonas se mantiene en un valor igual o por encima de aproximadamente 5 bares, aproximadamente 10 bares, aproximadamente 15 bares, aproximadamente 20 bares, aproximadamente 30 bares, aproximadamente 40 bares, aproximadamente 50 bares, aproximadamente 60 bares, aproximadamente 70 bares, aproximadamente 80 bares, aproximadamente 90 bares, aproximadamente 100 bares o aproximadamente 110 bares.

60 En otra realización, la presión de al menos tres de las zonas de presión (40-43) se mantiene a una presión suficientemente elevada para lograr la fusión, compresión y mezcla de la matriz y agentes plastificantes con el principio activo y cualesquiera excipientes que no se funden. Particularmente, la presión de al menos tres de las zonas se mantiene en un valor igual o por encima de aproximadamente 5 bares, aproximadamente 10 bares, aproximadamente 15 bares, aproximadamente 20 bares, aproximadamente 30 bares, aproximadamente 40 bares, aproximadamente 50 bares, aproximadamente 60 bares, aproximadamente 70 bares, aproximadamente 80 bares, aproximadamente 90 bares, aproximadamente 100 bares o aproximadamente 110 bares.

aproximadamente 90 bares, aproximadamente 100 bares o aproximadamente 110 bares.

En otra realización, la presión de todas las zonas de presión (40-43) se mantiene a una presión suficientemente elevada para lograr la fusión, compresión y mezcla de la matriz y agentes plastificantes con el principio activo y cualesquiera excipientes que no se funden. Particularmente, la presión de todas las zonas se mantiene en un valor igual o por encima de aproximadamente 5 bares, aproximadamente 10 bares, aproximadamente 15 bares, aproximadamente 20 bares, aproximadamente 30 bares, aproximadamente 40 bares, aproximadamente 50 bares, aproximadamente 60 bares, aproximadamente 70 bares, aproximadamente 80 bares, aproximadamente 90 bares, aproximadamente 100 bares o aproximadamente 110 bares.

El extruido en masa fundida se puede analizar opcionalmente dentro del extrusor (14) usando una tecnología de infrarrojo próximo. Se puede usar espectroscopía NIR como alternativa no invasiva a las técnicas de cromatografía de líquidos de alto rendimiento. Se puede incluir una sonda NIR (80) dentro del extrusor (14). Las longitudes de onda y las intensidades a las cuales las materias primas orgánicas del extruido en masa fundida absorben energía de luz se pueden representar para producir espectros en comparación con un patrón. Con el espectro de API conocido, se puede usar para determinar y controlar el % en peso del principio activo farmacéutico presente en el extruido en tiempo real.

El extruido procedente del extrusor se conforma directamente para dar lugar a una píldora usando una unidad de conformación, con la condición de que el tamaño o la forma del extruido se pueda ajustar antes de la introducción en la unidad de conformación (por ejemplo, por medio de dimensionador de cuerda). En algunas realizaciones, el extruido se forma directamente para dar lugar a una forma de dosificación sin etapa de procesado adicional, tal como etapa de corte o molienda. La unidad de conformación puede ser una unidad capaz de conformar la píldora sin corte o molienda del extruido. La unidad de conformación puede ser una calandria, máquina rotatoria, o máquina de conformación de cadena. Como se muestra en la Figura 1, el extruido (50) se puede conformar para dar lugar a la forma (70) disuasoria de abuso por medio de una unidad de conformación (60). En una realización, el extruido (50) se puede conformar para dar lugar a la forma (70) disuasoria de abuso por medio de un proceso de calandrado.

La unidad de conformación (60) puede comprender dos componentes rotatorios que presentan cada uno de ellos moldes (62) insertados en los componentes rotatorios y alineados de manera que los moldes (62) se solapan uno con el otro a medida que los componentes rotatorios constituyen la interfaz. Cuando la fracción (50) sometida a extrusión se guía entre los componentes rotatorios de la unidad de conformación (60), los moldes alienados (62) y compensados (o cavidades) aceptan el extruido y lo conforman para dar lugar a la forma de dosificación tal y como se proporciona por medio de la forma de los moldes (62), con la condición de que una cantidad suficiente de extruido sea guiada entre y suministrada a los componentes rotatorios.

En otra realización, la unidad de conformación también puede comprender un conjunto rotatorio de boquillas de perforación con un anillo de pellizco adjunto, por ejemplo, una unidad de conformación de boquilla de cadena. La Figura 2 muestra una realización de una unidad de conformación de cadena. La unidad de conformación de cadena incluye un sistema de cadena superior e inferior (110 y 112) y una herramienta (100) para conformar una fracción (56) entrante sometida a extrusión y dar lugar a píldoras conformadas (19). Cuando se alimenta la fracción (56) sometida a extrusión en el interior de la unidad de conformación de boquilla de cadena, la herramienta de anillo (100) perfora la fracción (56) sometida a extrusión hasta el peso exacto de la píldora terminada y simultáneamente presiona la misma hasta la forma final por medio de las perforaciones a través de una curva motriz de leva. En una realización, las fuerzas centrípetas producidas por la rotación de la máquina contribuyen a la eyección de la forma (19) final de píldora.

El sistema (10) de unidad de conformación/extrusor también puede estar equipado con un componente adicional o unidad de transferencia para contribuir a transferir la fracción (50) sometida a extrusión desde el extrusor (14) hasta la unidad de conformación (60). La unidad de transferencia puede ser capaz de controlar la temperatura, presión, entorno y/o forma del extruido. Por ejemplo, la unidad de transferencia puede incluir rodillos de dimensionado calientes/fríos que procesan la fracción (50) sometida a extrusión para dar lugar a un tamaño coherente (por ejemplo, diámetro antes de penetrar en la unidad de conformación, chorros de aire de refrigeración y control de diámetro del extruido). La unidad de transferencia también puede ser capaz de guiar el extruido al interior y entre los componentes rotatorios de la unidad de conformación (60).

Por ejemplo, el extruido se puede ajustar por medio de un aparato que re-dimensiona el extruido, re-conforma el extruido, o ambos. La Figura 3 muestra una realización de un aparato de dimensionado de extruido (por ejemplo, un dimensionador de cuerda). El dimensionador de cuerda incluye un número de rodillos consecutivos (90-96) para re-dimensionar o re-conformar una fracción (52) entrante sometida a extrusión, bien a partir del extrusor (14) o a partir de otra etapa. El número, forma y orientación de los rodillos (90-96) puede variar dependiendo del grado de re-dimensionado y/o re-conformación deseado. En algunas realizaciones, el extruido se puede re-dimensionar para dar lugar a un extruido de diámetro más pequeño. En estas realizaciones, los rodillos rotatorios experimentan rotación a velocidades consecutivamente más rápidas. Como tal, el extruido re-dimensionado y/o re-conformado que tiene un diámetro más pequeño se mueve a una velocidad más rápida abandonando el dimensionador de cuerda.

El tamaño y la forma de la fracción (50) sometida a extrusión se pueden diseñar para interactuar eficazmente con diferentes moldes conformados (62). Por ejemplo, se puede conformar un extruido con forma oval para que interactúe con un conjunto amplio y superficial de moldes (62). También, la velocidad y la masa (o volumen) de la fracción (50) sometida a extrusión se pueden diseñar para interactuar eficazmente con el tamaño y la velocidad de la unidad de conformación. La velocidad y la masa (o volumen) de la fracción (50) sometida a extrusión guiada entre los componentes rotatorios de la unidad de conformación (60) deberían ser suficientes para rellenar cada conjunto de moldes por completo sin huecos.

El tamaño y la forma, y la velocidad y la masa (o volumen) de la fracción (50) sometida a extrusión así como también el tamaño y la forma de los moldes (62) y la velocidad de la unidad de conformación se pueden ajustar para reducir la cantidad de extruido en exceso que no se conforma para dar lugar a la forma de dosificación (por ejemplo, reducir el residuo). Los dos procesos se pueden sincronizar mediante unión de los mismos al mismo sistema impulsor. Preferentemente, la unidad de conformación es capaz de conformar píldoras disuasorias de abuso a partir del extruido, en la que se utiliza más de aproximadamente un 90 % del extruido (por ejemplo, conformada para dar lugar a la forma de dosificación). Más preferentemente, la unidad de conformación utiliza más de aproximadamente un 95 % del extruido. Incluso más preferentemente, la unidad de conformación utiliza más de aproximadamente un 99 % del extruido.

Los moldes (62) pueden opcionalmente estar conformados con una parte inferior no uniforme o superficie inferior para permitir la retirada sencilla de la píldora tras la conformación. Los moldes (62) también pueden tener marcas en la parte inferior o superficie inferior para proporcionar un marcaje de las píldoras disuasorias de abuso tras la conformación.

Después de la formación, la calidad, el volumen y peso de la píldora se pueden determinar usando una técnica automatizada de inspección óptica. La técnica de inspección opcional combina una etapa de determinación de peso y una etapa de inspección visual en una única etapa. Por ejemplo, la etapa de visualización puede incluir tomar múltiples imágenes de cada píldora. A partir de estas imágenes, se determina un volumen estimado. El volumen estimado y la densidad predeterminada de la composición de la formulación pueden proporcionar un peso estimado de cada píldora. Las píldoras que cumplen determinados criterios de calidad, volumen y peso pasan la inspección óptica.

En otra realización, la presente divulgación se refiere a un proceso para la producción de una píldora oral, de liberación inmediata, disuasoria de abuso, que contiene al menos un principio activo susceptible de abuso, que comprende combinar la al menos un principio activo susceptible de abuso, un agente de matriz y un plastificante en una tolva para formar una mezcla; homogeneizar la mezcla en la tolva hasta lograr una mezcla uniforme; controlar la mezcla durante la homogeneización usando una técnica analítica de proceso para determinar cuándo se logra la mezcla uniforme; alimentar la mezcla uniforme en el interior de un extrusor; procesar la mezcla uniforme por medio de extrusión en masa fundida caliente para producir un extruido; opcionalmente controlar el extruido en el cabezal de la boquilla por medio de una sonda PAT NIR; transferir el extruido a una unidad de conformación usando una línea de transferencia capaz de controlar la temperatura, presión, entorno y/o forma del extruido; conformar el extruido usando la unidad de conformación para dar lugar a la píldora; y determinar la calidad, volumen y peso de la píldora usando una técnica de inspección óptica.

En otra realización, la presente divulgación se refiere a un método de tratamiento del dolor que comprende administrar a un individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de dosificación tal y como se describe en la presente memoria. La forma de dosificación proporciona la aparición rápida de analgesia para el tratamiento de un dolor moderado a grave.

Cuando se proporciona una cantidad, concentración u otro valor o parámetro bien como intervalo, intervalo preferido, o listado de valores preferidos superiores y valores preferidos inferiores, esto debe comprenderse como que se divulgan específicamente todos los intervalos formados a partir de cualquier par de cualquier límite de intervalo superior o valor preferido y cualquier límite de intervalo inferior o valor preferido, independientemente de si los intervalos se divulgan por separado. Cuando se cita un intervalo de valores numéricos en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se pretende que el intervalo incluya los puntos finales del mismo, y todos los números enteros y fracciones dentro del intervalo. No se pretende que el alcance de la invención se limite a los valores específicos citados cuando se define un intervalo.

La presente invención se define adicionalmente en los siguientes Ejemplos. Debe entenderse que estos ejemplos, si bien indican realizaciones preferidas de la invención, se proporcionan solamente a modo de ilustración.

Ejemplos

A continuación se describen realizaciones dentro del alcance de las reivindicaciones y ejemplos de referencia. Los últimos se proporcionan para la comprensión útil de la invención. Las formas de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1 comprenden, entre otras, un agente de matriz que es poli(óxido de etileno) que tiene un peso molecular promedio entre 50K Dalton y 150K Dalton, y que es de un 45 % en peso a un 55 % en peso de la forma de

dosificación.

Ejemplo 1

- 5 Se prepararon formulaciones disuasorias de abuso que contenían acetaminofeno. Se utilizó acetaminofeno como trazador en lugar de oxicodona HCl debido a su disponibilidad, coste, tamaño de partícula similar y perfil de solubilidad. Las Tablas 1-3 muestran los intervalos a modo de ejemplo de los componentes para las formulaciones disuasorias de abuso.

10

Tabla 1: Intervalos de Formulación Disuasoria de Abuso A Modo de Ejemplo

Componentes	% en peso
Principio activo	0,1-30,0
Agente de matriz (de 50K a 300K Dalton)	10,0-90,0
Plastificante (de 1K a 15K Dalton)	5,0-60,0
Carga	0,0-40,0
Disgregante	0,0-10,0
Antioxidante(s)	0,0-2,0
Colorante	0,0-20,0
Agente de Disminución de Pureza de Alcohol	0,0-30,0

Tabla 2: Intervalos de Formulación Disuasoria de Abuso A Modo de Ejemplo

Componentes	% en peso
Principio activo	0,1-15,0
Poli(óxido de etileno) (de 50K a 300K Dalton)	10,0-90,0
Polietien glicol (de 1K a 15K Dalton)	5,0-60,0
Celulosa microcristalina	20,0-40,0
Crospovidona (Desintegrante)	0,0-10,0
Ácido cítrico (Antioxidante 1)	0,0-1,0
Hidroxitolueno butilado (Antioxidante 2)	0,0-1,0
Acetato de calcio	0,0-10,0

Tabla 3: Intervalos de Formulación Disuasoria de Abuso A Modo de Ejemplo

Componentes	% en peso
Principio activo	5,0-10,0
Poli(óxido de etileno) (de 50K a 300K Dalton)	30,0-50,0
Polietien glicol (de 1K a 15K Dalton)	15,0-30,0
Lactosa monohidratada	5,0-15,0
Disgregante	2,5-7,5
Antioxidantes	0,5-1,5
Colorante	0,5-1,5
Agente de Disminución de Pureza de Alcohol	0,0-30,0

15

Se fabricaron píldoras disuasorias de abuso de liberación inmediata que contenían acetaminofeno de acuerdo con la formulación proporcionada en la Tabla 1.

20

Se mezcló la formulación antes de la extrusión. Se llevó a cabo la extrusión por medio de un extrusor de tipo husillo gemelar del tipo Coperion ZSK26. Para lograr un extruido uniforme con buenas capacidades de procesado, se usó

un diseño de husillo absoluto medio a una velocidad de husillo relativamente baja (120 RPM). Se diseñó el perfil de temperatura para fundir inmediatamente la matriz y los agentes plastificantes (por ejemplo, el poli(óxido de etileno) y polietilén glicol). Posteriormente, se ajustó la temperatura para que fuera igual o menor que la temperatura de fusión del extruido a presión normalizado para lograr la mezcla. Se logró la mezcla apropiada manteniendo presiones elevadas en el extrusor.

En ocasiones, se calentó la boquilla a una temperatura por encima de la temperatura general de fusión del extruido. Se encontró que a temperaturas de boquilla en la temperatura de fusión del extruido, la parte del extruido en contacto con la superficie interior de la boquilla experimentó cizalladura debido a la fricción. Un aumento de la temperatura de la boquilla permitió que la superficie exterior del extruido se fundiera y se deslizara a lo largo de la boquilla, generando una fracción uniforme sometida a extrusión. La Tabla 5 proporciona las temperaturas y presiones de operación. Las zonas de presión y temperatura de la Tabla 5 corresponden a las zonas mostradas en la Figura 1.

Tabla 4: Temperatura de Extrusión y Presión

	Temp	Presión
Zona 1	63-67 °C	
Zona 2	58-62 °C	
Zona 3	58-62 °C	
Zona 4	57-61 °C	
Zona 5	57-61 °C	
Zona 6	57-61 °C	
Zona 7	57-61 °C	
Zona 8	57-61 °C	
Zona 9	57-61 °C	
Zona 10	57-61 °C	
Boquilla	67-71 °C	
Presión de Fusión		20-100 bar

El perfil de temperatura, velocidad de alimentación, y tamaño de la boquilla tienen todos un efecto sobre la presión producida en el cabezal de la boquilla. Se usó un tamaño de boquilla de 3-5 mm. Se mantuvo el perfil de temperatura relativamente estático. Se ajustó la velocidad de alimentación para mantener una presión coherente y elevada sobre el cabezal de la boquilla de aproximadamente 50 bares. Una presión mantenida en el cabezal de boquilla de aproximadamente 50 bares o más produjo fracciones uniformes sometidas a extrusión.

Posteriormente, se usó una prensa de Carver para conformar el extruido y dar lugar a píldoras. La prensa de Carver es una prensa manual que utiliza un conjunto permanente libre de perforaciones superior e inferior de Natoli que se encuentran en la boquilla. Se preparó una herramienta específica para el experimento con el fin de producir una píldora en relieve de 100 mg.

Se cortó a mano el extruido, en base en peso (100 mg). Se colocó la boquilla sobre la parte superior de la perforación inferior, se colocó la fracción cortada sometida a extrusión en la cavidad de la boquilla, y se colocó la perforación superior a través de la sección superior de la boquilla. Se conformó la fracción cortada sometida a extrusión para dar lugar a una píldora con una fuerza de no más de 1 tonelada métrica, usando la prensa de Carver y el conjunto de boquilla de Natoli.

Ensayo de disolución

Se sometieron a ensayo píldoras disuasorias de abuso en cuanto a disolución. Se llevó a cabo el ensayo de disolución con referencia a la Monografía USP de Comprimidos de Oxidodona HCl. Se llevaron a cabo estos ensayos en un aparato de disolución que utilizó UPS <711> Aparato II (Paletas), con 500 ml de agua des-aireada como medio y una velocidad de paletas de 50 rpm. Se utilizaron Sinkers japonesas (Número de Parte PSCUSBSK-JPMAG). Se extrajo 1 ml de muestra a 20 y 45 minutos y se remitió para análisis de HPLC. Se tomaron las condiciones de HPLC del Monografía USP con el fin de observar la liberación de acetaminofeno. Las condiciones de HPLC son las siguientes: Volumen de inyección: 20 µl; Caudal 1,5 ml/min; Detección: UV a 295 nm; Temp. de la columna: 25 °C; Temperatura del dispositivo automatizado de toma de muestra: ambiente; Gradiente: Isocrático; y

Tiempo de Ensayo: 5 minutos. La especificación para este ensayo de disolución fue NLT 75 % (Q= 70 %) a 45 minutos.

5 El porcentaje en peso del agente de matriz (por ejemplo, poli(óxido de etileno)) en la formulación tiene una correlación directa tanto con el perfil de liberación como con las propiedades ADF. Se sometió a ensayo el efecto de variación del porcentaje en peso del agente de matriz (por ejemplo, poli(óxido de etileno)) en la formulación sobre las propiedades de liberación y ADF. Se usaron dos poli(óxidos de etileno) con peso molecular diferente, concretamente 300K Dalton y 600K Dalton. Se sometió a ensayo la formulación general para disolución usando los dos poli(óxidos de etileno) diferentes (es decir, 300K Dalton y 600K Dalton). Para estos experimentos, se usó polietilén glicol para compensar la diferencia de porcentajes de peso de PEO.

15 La Figura 4 muestra el porcentaje de liberación del principio activo (es decir, disolución de acetaminofeno en 45 minutos) frente al porcentaje en peso del agente de matriz (por ejemplo, poli(óxido de etileno) o PEO) para dos formulaciones similares de píldora disuasoria de abuso que tienen agentes de matriz de diferentes peso molecular (por ejemplo, PEO de 300K Dalton vs PEO de 600 K Dalton). Basándose en la Figura 4, cuanto más poli(óxido de etileno) presente en la formulación menos liberación en porcentaje de activo tras 45 minutos.

Ensayo Disuasorio de Abuso - Ensayo de Dispositivo de Trituración de Café

20 También se sometieron a ensayo las píldoras disuasorias de abuso en cuanto a resistencia a la pulverización/trituración usando un ensayo de dispositivo de trituración de café. Las formulaciones de ensayo contenían únicamente poli(óxido de etileno) de 300K Dalton. Se varió el porcentaje en peso de poli(óxido de etileno). Se usó polietilén glicol para compensar los diferentes pesos moleculares de PEO. Se escogieron tres (3) píldoras para cada % en peso específico de poli(óxido de etileno) y se colocaron en un dispositivo de trituración de café comercialmente disponible (Mr. Coffee®, modelo número IDS55). Se operó el dispositivo de trituración de café durante 30 segundos con pulsos ocasionales. Se sometieron a ensayo las píldoras trituradas en cuanto a análisis de tamaño de partícula usando un separador sónico (tamaño de retícula 35) durante 2 minutos. La retícula 35 corresponde a un tamaño de tamiz de 0,5 mm. La cantidad de partículas por debajo de 0,5 mm para cada formulación se muestra en la Figura 5. La Figura 5 muestra que con un porcentaje en peso creciente de poli(óxido de etileno) las propiedades de ADF mejoran. El porcentaje en peso de partículas más pequeñas que 0,5 mm disminuye al aumentar el porcentaje en peso de poli(óxido de etileno). Estos resultados muestran que disminuyendo el contenido de poli(óxido de etileno), se disminuye el porcentaje de partículas suficientemente pequeñas objeto de abuso a través de medio de inhalación.

35 Ejemplo 2

Se fabricaron píldoras disuasorias de abuso de liberación inmediata que contenían acetaminofeno u oxycodona HCl de acuerdo con la formulación proporcionada en la Tabla 1.

40 Se procesó un lote de 150 g de cada formulación y se conformó para dar lugar una píldora disuasoria de abuso por medio del proceso descrito en el Ejemplo 1. La Tabla 29 proporciona las temperaturas y presiones de operación del extrusor a modo de ejemplo.

Tabla 5: Temperatura de Extrusión y Presión

	Temp	Presión
Zona 1	63-67 °C	
Zona 2	57-61 °C	
Zona 3	57-61 °C	
Zona 4	58-62 °C	
Zona 5	58-62 °C	
Zona 6	58-62 °C	
Zona 7	58-62 °C	
Zona 8	58-62 °C	
Zona 9	58-62 °C	
Zona 10	58-62 °C	
Boquilla	68-72 °C	
Presión de Fusión Real		20-100 bar

Todas las píldoras disuasorias de abuso se sometieron a ensayo para disolución y disuasión de abuso usando los ensayos descritos en el Ejemplo 1. Todas las píldoras disuasorias de abuso exhibieron más de un 80 % de partículas que tenían un tamaño de partícula mayor de 0,5 mm en el ensayo de dispositivo de trituración de café. Todas las píldoras disuasorias de abuso exhibieron también más de un 75 % de liberación en 45 minutos durante el ensayo de disolución.

En particular, las píldoras disuasorias de abuso que contienen oxicodona HCl se sometieron a ensayo para disolución de acuerdo con el ensayo descrito en el Ejemplo 1. Los resultados de disolución, listados en forma de reivindicación de etiqueta de porcentaje de oxicodona, se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6: Datos de Disolución

Píldora disuasoria de abuso, Formulación de ensayo 1	
Muestra	% de Reivindicación de Etiqueta
20 minutos (promedio de 3 píldoras)	54,9
45 minutos (promedio de 3 píldoras)	81,3
Píldora disuasoria de abuso, Formulación de ensayo 2	
Muestra	% de Reivindicación de Etiqueta
20 minutos (promedio de 3 píldoras)	57,8
45 minutos (promedio de 3 píldoras)	87,9

Tal como se muestra en la Tabla 6, los perfiles de liberación son comparables y ambos coherentes con las formulaciones de liberación inmediata.

Las píldoras disuasorias de abuso se colocaron en estabilidad acelerada bajo condiciones de 40 °C/75 de HR durante 1 y 2 meses. Se repitió el ensayo de disolución. Los resultados se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7: Datos de Disolución sobre la Estabilidad

Píldora disuasoria de abuso, Formulación de ensayo 1		
Muestra	% de Reivindicación de Etiqueta (1 Mes)	% de Reivindicación de Etiqueta (2 Meses)
20 minutos (promedio de 6 píldoras)	56,39	54,24
45 minutos (promedio de 6 píldoras)	85,18	81,63
Píldora disuasoria de abuso, Formulación de ensayo 2		
Muestra	% de Reivindicación de Etiqueta (1 Mes)	% de Reivindicación de Etiqueta (2 Meses)
20 minutos (promedio de 6 píldoras)	44,80	51,12
45 minutos (promedio de 6 píldoras)	75,75	80,24

Tal como se muestra en la Tabla 7, el perfil de liberación y el porcentaje de reivindicación de etiqueta para las píldoras disuasorias de abuso sobre la estabilidad son comparables uno con el otro y con las píldoras originales. El perfil de liberación para las píldoras disuasorias de abuso es coherente con las formulaciones de liberación inmediata. Las píldoras disuasorias de abuso exhibieron una estabilidad excelente en condiciones aceleradas.

Ensayo Disuasorio de Abuso - Ensayo de Dispositivo de Trituración de Café

También se sometieron a ensayo las píldoras disuasorias de abuso que contenían oxicodona HCl en cuanto a resistencia a la pulverización/trituración usando un ensayo de dispositivo de trituración de café descrito en el Ejemplo 1. Se escogieron tres (3) píldoras y se colocaron en el dispositivo de trituración de café. Se operó el dispositivo de trituración de café durante 30 segundos con pulsos ocasionales. Se sometieron a ensayo las píldoras trituradas en cuanto a análisis de tamaño de partícula usando un separador sónico (tamaño de retícula 35). Los resultados se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8: Ensayo de Pulverización/Trituración (30 segundos)

	Peso bruto (mg)	Peso tara (mg)	Peso neto (mg)	%
Reticula 35	40461,70	40208,03	253,67	84
Recipiente	160822,45	160822,45	49,54	16
		Total	303,21	100

Se repitió el ensayo con el dispositivo de trituración de café operado durante un período más largo (2 minutos). Se sometieron a ensayo las píldoras trituradas en cuanto a análisis de tamaño de partícula usando un separador sónico (tamaño de retícula 35). Los resultados se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9: Ensayo de Pulverización/Trituración (2 minutos)

	Peso bruto (mg)	Peso tara (mg)	Peso neto (mg)	%
Reticula 35	40411,21	40209,15	202,06	73
Recipiente	160913,98	160839,25	74,73	27
		Total	276,79	100

Como se muestra en las Tablas 8 y 9, la mayoría de las píldoras trituradas (84 % y 73 %) tienen un tamaño de partícula mayor de 0,5 mm. Estas píldoras son compatibles con la disuasión de abuso.

También se sometieron a ensayo las píldoras disuasorias de abuso que contenían oxicodona HCl en cuanto a resistencia a la pulverización/trituración usando un ensayo de dispositivo de trituración de café descrito con anterioridad. Los resultados se muestran en la Tabla 10. La mayoría de las píldoras trituradas (89 %) tienen un tamaño de partícula mayor de 0,5 mm. Estas píldoras son compatibles con la disuasión de abuso.

Tabla 10: Ensayo de Pulverización/Trituración (2 minutos)

	% partículas > 500 micrómetros	% partículas < 500 micrómetros
Formulación de Ensayo 3 (oxicodona HCl)	89	11
Formulación de Ensayo 4 (bitartrato de hidrocodona)	89	11

Se sometieron también a ensayo píldoras disuasorias de abuso en cuanto a dureza. El ensayo de dureza se llevó a cabo usando una máquina de ensayo de dureza Sotax HT1. Se sometieron a ensayo dos formulaciones diferentes en cuanto a dureza, una que contenía acetaminofeno y una que contenía oxicodona HCl.

Para cada formulación, se sometieron a ensayo tres (3) píldoras conformadas en cuanto a dureza. Todas las píldoras sometidas a ensayo de dureza exhibieron una dureza de > 999N.

Ejemplo 3

Con el fin de obtener un perfil de liberación requerido por las normas USP para liberación inmediata, se sometió a ensayo el uso de un desintegrante. Se evaluaron diversos desintegrantes incluyendo croscarmelosa de sodio, glicolato sódico de almidón, polivinilpirrolidona reticulada, bicarbonato sódico/ácido cítrico y ácido algínico. Estos desintegrantes funcionaron a través de diversos métodos tales como hinchamiento, absorción y deformación en un entorno acuoso para romper una formulación y, con ello, aumentar el área superficial para contribuir a una liberación rápida de API.

Los experimentos que utilizan poli(óxido de etileno) de 300K Dalton no mostraron una mejora significativa de las velocidades de disolución con mayor porcentaje en peso de croscarmelosa de sodio (CCS). CCS es soluble en agua y puede formar un gel con porcentajes crecientes que pueden evitar la desintegración. Se sometió a ensayo glicolato de sodio de almidón (SSG) y se encontró que se hinchaba rápidamente con efectos gelificantes mínimos. SSG se sometió a ensayo solo así como también con un 5 % en peso y un 10 % en peso de bicarbonato sódico/ácido cítrico actuando como efervescente. Todas las combinaciones produjeron una disolución pasante a los 45 minutos. Los experimentos adicionales que usaban ácido algínico produjeron resultados similares de disolución pasante a los 45 minutos.

También se sometió a ensayo polivinilpirrolidona reticulada. Se sometió a ensayo polivinilpirrolidona reticulada sola así como también con un 5 % en peso y un 10 % en peso de bicarbonato sódico/ácido cítrico. La polivinilpirrolidona reticulada también produjo resultados de disolución pasante. La polivinilpirrolidona reticulada es altamente hidrófila e

insoluble en agua. Actúa a través de un mecanismo de absorción e hinchamiento. Debido a que es insoluble en agua, no forma un gel en ninguna concentración. La polivinilpirrolidona reticulada proporcionó mejores resultados de disolución, independientemente del % en peso de bicarbonato sódico/ácido cítrico que se piensa que se debe a su naturaleza insoluble, no formadora de gel. De este modo, se determinó que polivinilpirrolidona reticulada es un desintegrante preferido para la presente formulación.

Ejemplo de Extracción

La inclusión de uno o más colorantes en la formulación de fármaco es un método para hacer que la formulación sea disuasoria de abuso. La decoloración significativa de un producto de extracción a partir de una formulación sujeta a abuso puede desaconsejar al adicto potencial el uso (por ejemplo, inyección o ingestión) del producto de extracción. Se llevó a cabo un estudio para investigar el efecto de los colorantes en las formulaciones de la presente divulgación. Los productos de extracción a partir de formulaciones completas o cortadas se inspeccionaron visualmente para determinar la disuasión de abuso tras la extracción de alcohol, y también tras la filtración posterior.

La finalidad del presente estudio es llevar a cabo y resumir los resultados de la extracción de alcohol, filtración y examen visual de la solución de extracción resultante para diferentes formulaciones. Las formulaciones de productos de fármaco narcóticos CII se puede modificar a partir de su forma de dosificación deseada con el fin de recibir la liberación inmediata de la dosis completa del principio activo farmacéutico en el cuerpo. Esto se sabe que convierte el producto de fármaco en "susceptible de abuso". El desarrollo de la formulación ha tenido lugar, lo cual pretende reducir la capacidad de los pacientes para modificar los productos hacia esta forma "susceptible de abuso". Extrusión y compresión-y-curado son dos métodos para la fabricación de productos de fármacos CII. Ambos métodos, cuando se formulan de manera apropiada, poseen características que reducen la capacidad de los pacientes para modificar los productos en su forma "susceptible de abuso" (cuando se compara con los métodos tradicionales).

Se puede describir la extrusión de husillo gemelar como mezcla de una formulación homogeneizada mediante el uso de fuerzas de cizalladura. Los husillos en co-rotación crean fuerzas de cizalladura/friccionales a través del contacto del material entre los dos husillos y entre los husillos y la pared del recipiente. Las fuerzas de cizalladura trabajan sobre el material basado en su viscosidad (fricción entre partículas) para crear una masa fundida polimérica homogénea. Los recipientes calientes controlan la masa fundida manteniendo constante las temperaturas en las diversas zonas del extrusor así como también como adición de calor extra para mantener la energía del proceso. Estos tiene lugar en un proceso continuo simultáneo al tiempo que el material se transfiere a través del extrusor. La masa fundida polimérica se puede forzar posteriormente a través de la boquilla para formar una fracción uniforme sometida a extrusión. Esto difiere de la compresión-y-curado que se puede describir como compresión inicial (con fuerza) de la formulación mezclada y posterior curado (con calor) tras la compresión en un proceso secuencial por separado para producir un producto de fármaco terminado. Los productos de fármaco CII que utilizan cada método de fabricación se encuentran comercialmente disponibles en la actualidad. En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación se forma por medio de un proceso de extrusión bajo tensiones significativas de cizalladura para conferir resistencia y estabilidad a la formulación. La formulación se puede preparar usando un extrusor en el que las fuerzas de cizalladura, presión y calentamiento se aplican de manera conjunta o por separado, en diferentes zonas del extrusor. En algunas realizaciones, la formulación se prepara alcanzando la temperatura de flujo de fusión de la formulación específica en el extrusor para contribuir a la producción de una fracción uniforme sometida a extrusión (es decir, uniformidad localizada). Las formulaciones de compresión-y-curado no se preparan de forma similar.

Existen tres métodos principales de modificación de productos de fármaco CII con el fin de convertirlos en "susceptible de abuso", concretamente corte, trituración y extracción. El corte de la forma de dosificación se puede llevar a cabo para aumentar el área superficial del producto antes de la ingestión en un esfuerzo de aumentar la tasa de disolución en el tracto digestivo. El corte también se puede usar para aumentar la eficacia de extracción por medio de rotura/retirada del revestimiento acuoso, no soluble en etanol aplicado a muchos fármacos comercialmente disponibles. El corte solo, sin embargo, no resulta suficiente para hacer que una formulación sea susceptible de abuso. Las herramientas fácilmente disponibles usadas para el corte son cuchillas de afeitar y tijeras de cocina comunes. La trituración de la forma de dosificación se lleva a cabo con el fin de disminuir el tamaño de partícula del producto en un esfuerzo para inhalar (esnifar) para la liberación inmediata en los vasos sanguíneos de los conductos nasales. Existen mecanismos adicionales de abuso posteriores a la trituración del producto. Una herramienta fácilmente usable para la trituración es un dispositivo de trituración de café comercialmente disponible. La extracción se lleva a cabo con el fin de disolver el principio activo farmacéutico de la forma de dosificación en un líquido que se puede filtrar y posteriormente ingerir, inyectar o convertirse en susceptible de abuso. Una herramienta fácilmente disponible usada para la extracción es un alcohol de alta potencia (es decir, > 190 prueba (95 %)).

El color es una característica identificativa de los productos de fármaco comerciales. El color se puede aplicar a la forma de dosificación de dos formas: colorante o revestimiento. El alcohol de alta potencia (es decir, > 190 prueba (95 %)) es un disolvente de extracción que se puede usar por parte de los adictos para APIs que son insolubles en agua o con el fin de separar el API de otros excipientes solubles en agua. Los colorantes o revestimientos se pueden usar potencialmente para modificar el aspecto físico de la solución extraída del producto de fármaco (es decir,

conferir a la solución resultante un color apreciable).

En este estudio, se utilizó etanol de prueba 190 como disolvente de extracción. Se usó un filtro de café comercialmente disponible para filtrar cualquier material en forma de partículas de los diversos productos de fármaco. Se analizó la solución resultante en cuanto a aspecto físico. Se evaluó la diferencia en cuanto a aspecto físico (si lo hubo) entre los productos de fármaco que se había tratado con colorante o revestimiento.

Adicionalmente, se evaluó un producto de fármaco ADF que utiliza métodos tradicionales de fabricación por compresión (Roxicodone® 15 mg, fabricado por Mallinckrodt, Inc.) con fines de comparación.

- 10 Experimental: Las muestras sometidas a ensayo incluyeron ADF Oxycodone 5 mg y 30 mg (Liberación Inmediata) y ADF Oxycodone 10 mg y 80 mg (Liberación Prolongada) como se describe en la presente divulgación, así como también Roxicodone® 15 mg (Mallinckrodt, Inc.), Opana® ER 5 mg (reformulado) (Endo Health Solutions); Opana® ER 40 mg (reformulado) (Endo Health Solutions); Oxycontin® 10 mg (reformulado) (Purdue Pharma); Oxycontin® 40 mg (reformulado) (Purdue Pharma); Oxycontin® 60 mg (reformulado) (Purdue Pharma); Oxycontin® 80 mg (reformulado) (Purdue Pharma). La tabla siguiente proporciona un resumen de todas las muestras sometidas a ensayo.

Tabla 11: Listado de Muestras Sometidas a Ensayo

Descripción de las Unidades de Dosificación					
Muestra	Nombre muestra	Fabric. Proceso	Fabric. Color de Proceso	API	Marco Temporal de Liberación
1	Roxicodone® 15 mg	Compresión	Colorante	Oxicodona	Inmediato
2	IR 5 mg	Extrusión	Colorante	Oxicodona	Inmediato
3	IR 30 mg	Extrusión	Colorante	Oxicodona	Inmediato
4	ER 10 mg	Extrusión	Colorante	Oxicodona	Prolongada
5	ER 80 mg	Extrusión	Colorante	Oxicodona	Prolongada
6	Opana® ER 5 mg	Extrusión	Revestimiento	Oxymorphone	Prolongada
7	Opana® ER 40 mg	Extrusión	Revestimiento	Oxymorphone	Prolongada
8	Oxycontin® 10 mg	Compresión & Curado	Revestimiento	Oxicodona	Controlada
9	Oxycontin® 40 mg	Compresión & Curado	Revestimiento	Oxicodona	Controlada
10	Oxycontin® 60 mg	Compresión & Curado	Revestimiento	Oxicodona	Controlada
11	Oxycontin® 80 mg	Compresión & Curado	Revestimiento	Oxicodona	Controlada

- 20 Las formulaciones de las muestras de la presente divulgación sometidas a ensayo, es decir, las muestras 2-5, se proporciona en la tabla siguiente.

Tabla 12: Formulaciones de Muestras Sometidas a Ensayo

Componente	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4	Muestra 5
Oxicodona HCl	5,00 %	30,00 %	5,00 %	33,33 %
PEO, 100K Dalton	35,00 %	35,00 %	40,00 %	40,00 %
Celulosa microcristalina PH101	22,25 %	12,25 %		
Lactosa monohidratada 316	21,00 %	11,65 %		
Hipromelosa, K100M			37,50 %	20,00 %
PEG, 8K Dalton	15,00 %	10,00 %	15,75 %	4,67 %
Ácido cítrico	1,00 %	1,00 %	1,00 %	1,00 %
Colorante	0,75 %	0,10 %	0,75 %	1,00 %
Peso Total	100 mg	100 mg	200 mg	240 mg

(continuación)

Componente	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4	Muestra 5
Características de liberación	IR	IR	ER	ER

En realizaciones adicionales de la presente divulgación, la cantidad de principio activo en la formulación puede variar de aproximadamente un 0,50 % en peso a aproximadamente un 40 % en peso. Particularmente, la cantidad de principio activo en la formulación puede variar de aproximadamente un 1,0 % en peso a aproximadamente un 35 % en peso, o de aproximadamente un 5,0 % en peso a aproximadamente un 33 % en peso. En realizaciones adicionales de la presente divulgación, la cantidad de plastificante (por ejemplo, PEG) puede variar de aproximadamente un 0,25 % en peso a aproximadamente un 20 % en peso de plastificante.

Para cada muestra, se sometieron a ensayo unidades de dosificación tanto completas como cortadas. Para las unidades de dosificación completas, se colocaron dos (2) unidades de dosificación completas en un matraz erlenmeyer de 25 ml que contenía 10 ml de EtOH. Para las unidades de dosificación cortadas, se colocaron todas las piezas cortadas de la unidad de dosificación en matraces similares. Se cortaron las unidades de dosificación cortadas para dar lugar a aproximadamente 8 piezas usando pinzas diagonales. Se selló cada matraz con película de parafina y se agitó sobre un agitador de plataforma durante al menos 10 horas a aproximadamente 150 rpm. La solución resultante se filtró a través de un filtro de café para retirar cualquier materia en forma de partículas. Se recogió la disolución filtrada en un tubo de comparación de color Nessler de 50 ml. Después de 30 minutos, se examinó visualmente cada tubo de muestra en cuanto a color (si lo hubiera), claridad/turbidez y si existe cualquier diferencia apreciable en el volumen de la disolución (es decir, una disminución significativa desde los 10 ml originales de EtOH). Los resultados para las unidades de dosificación completas y cortadas se proporcionan en las dos tablas siguientes.

Tabla 13: Datos de Extracción de la Unidad de Dosificación Completa

Examen Visual - Unidades de Dosificación Completas					
Muestra	Nombre muestra	Cambio de Color	Color Observado	Intensidad	Notas (claridad/turbidez, cambio de volumen, etc.)
1	Roxicodone® 15 mg	Sí	Amarillo	Borroso	Transparente, Sin cambio de volumen
2	IR 5 mg	Sí	Amarillo	Oscuro	Transparente, Sin cambio de volumen
3	IR 30 mg	Sí	Azul	Media	Transparente, ~ 1 ml de disminución de volumen
4	ER 10 mg	Sí	Azul	Oscuro	Transparente, ~ 3 ml de disminución de volumen
5	ER 80 mg	Sí	Verde	Oscuro	Transparente, ~ 4 ml de disminución de volumen
6	Opana® ER 5 mg	No	Ninguno	Ninguno	Transparente, Sin cambio de volumen
7	Opana® ER 40 mg	Sí	Amarillo	Borroso	Transparente, Sin cambio de volumen
8	Oxycontin® 10 mg	Sí	Blanco	Borroso	Ligeramente turbio, Sin cambio de volumen
9	Oxycontin® 40 mg	Sí	Blanco	Borroso	Ligeramente turbio, Sin cambio de volumen
10	Oxycontin® 60 mg	Sí	Rojo	Borroso	Ligeramente turbio, Sin cambio de volumen
11	Oxycontin® 80 mg	Sí	Azul	Borroso	Ligeramente turbio, Sin cambio de volumen

Tabla 14: Datos de Extracción de la Unidad de Dosificación Cortada

Examen Visual - Unidades de Dosificación Cortadas					
Muestra	Nombre muestra	Cambio de Color	Color Observado	Intensidad	Notas (claridad/turbidez, cambio de volumen, etc.)
1	Roxicodone® 15 mg	Sí	Amarillo	Borroso	Transparente, Sin cambio de volumen
2	IR 5 mg	Sí	Amarillo	Oscuro	Transparente, Sin cambio de volumen

(continuación)

Examen Visual - Unidades de Dosificación Cortadas					
Muestra	Nombre muestra	Cambio de Color	Color Observado	Intensidad	Notas (claridad/turbidez, cambio de volumen, etc.)
3	IR 30 mg	Sí	Azul	Media	Transparente, ~ 1 ml de disminución de volumen
4	ER 10 mg	Sí	Azul	Oscuro	Transparente, ~ 3 ml de disminución de volumen
5	ER 80 mg	Sí	Verde	Oscuro	Transparente, ~ 4 ml de disminución de volumen
6	Opana® ER 5 mg	No	Ninguno	Ninguno	Transparente, ~ 1 ml de disminución de volumen
7	Opana® ER 40 mg	Sí	Amarillo	Borroso	Transparente, ~ 1 ml de disminución de volumen
8	Oxycontin® 10 mg	Sí	Blanco	Borroso	Ligeramente turbio, ~ 1 ml de disminución de volumen
9	Oxycontin® 40 mg	Sí	Blanco	Media	Turbio, ~ 1 ml de disminución de volumen
10	Oxycontin® 60 mg	Sí	Rojo	Media	Turbio, ~ 2 ml de disminución de volumen
11	Oxycontin® 80 mg	Sí	Azul	Borroso	Turbio, Ligeramente cambio de volumen

5 Durante la filtración, se hicieron pasar las muestras a través del filtro a varias velocidades. Por ejemplo, las muestras 1 y 6-11 tardaron aproximadamente 20 segundos para el volumen completo pasara a través del filtro de café. Las muestras 2 y 3 tardaron aproximadamente 15 minutos para el volumen completo pasara a través del filtro de café. Las muestras 4 y 5 tardaron aproximadamente 60 minutos para el volumen completo pasara a través del filtro de café. Después de la filtración, las muestras 2-5 tuvieron un color uniforme tras reposo durante aproximadamente 30 minutos, mientras que las muestras 8-11 tuvieron un sedimento significativo en la parte inferior de los tubos de comparación. Las muestras 1, 6 y 7 no tuvieron un sedimento apreciable pero fueron significativamente menos coloreadas que los lotes de la presente divulgación.

10 Se hicieron pasar aproximadamente 5 ml del filtrado procedente de cada forma de dosificación cortada a través de un filtro de jeringa de 25 mm, 0,2 µm PTFE Titan (Scientific Resources, Inc. Cat No. 42225-PC, Lote 709029003054). Posteriormente, se asignó cada solución resultante a un número de acuerdo con una escala de 0-5, siendo 0 (cero) una muestra sin color y 5 una muestra con un color oscuro, color significativo, (0 - sin color; 1 - borroso; 2 - claro; 3 - medio; 4 - brillante; y 5 - oscuro). Las muestras con un color al menos claro, incluyendo la coloración oscura, pueden disuadir al adicto potencial de la inyección o ingestión del extracto filtrado (por ejemplo, colores 2 y mayores, 3 y mayores, 4 y mayores o 5). La tabla siguiente muestra las asignaciones de número de color para las disoluciones de unidad de dosificación cortada y filtrada en jeringa.

20 **Tabla 15: Números de Color de Unidad de Dosificación Cortada**

Examen Visual - Unidades de Dosificación Cortadas		
Muestra	Nombre muestra	Número de Color
1	Roxicodone® 15 mg	1
2	IR 5 mg	5
3	IR 30 mg	3
4	ER 10 mg	5
5	ER 80 mg	5
6	Opana® ER 5 mg	0
7	Opana® ER 40 mg	1
8	Oxycontin® 10 mg	0
9	Oxycontin® 40 mg	0
10	Oxycontin® 60 mg	0

(continuación)

Examen Visual - Unidades de Dosificación Cortadas		
Muestra	Nombre muestra	Número de Color
11	Oxycontin® 80 mg	0

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación incorpora el colorante por toda la unidad de dosificación completa, al contrario que la incorporación del colorante únicamente el revestimiento. El colorante puede ser soluble en agua, soluble en alcohol y ambos. El colorante puede tener solubilidad en agua, alcohol o ambos y es mayor de aproximadamente 0,01 g/100 ml, aproximadamente 0,1 g/100 ml, aproximadamente 1 g/100 ml o aproximadamente 10 g/100 ml. Los colorantes de formulación tradicionales no son solubles, o son significativamente solubles, en agua, alcohol o ambos. Con frecuencia, se formulan para dar lugar a revestimientos de las formulaciones de fármaco. En alguna realización, los colorantes son solubles en agua, solubles en alcohol o ambos, y son colorantes que están aprobados, o considerados aceptables, administración oral. En algunos casos, la solubilidad del colorante en alcohol es importante debido al potencial de los efectos de formación de compuestos de, y las interacciones asociadas a, que consumen tanto el alcohol como el API extraído.

La siguiente tabla lista la solubilidad relativa de los componentes a modo de ejemplo de una formulación. Se lista un número de colorantes diferentes junto con su información de solubilidad tomada entre diversas fuentes de bibliografía y sometidos a ensayo experimental (etanol de 200 prueba y filtrado a través de un filtro de PTFE de 0,22 micrómetros).

Tabla 16: Solubilidad General de los Componentes a Modo de Ejemplo

Componentes a Modo de Ejemplo	Solubilidad en Agua	Solubilidad en Alcohol (Bibliografía)	Solubilidad en Alcohol (sometida a ensayo)
Oxicodona HCl	Sí	Sí	N/A
Poli(óxido de etileno)	Sí	No	N/A
Polietilenglicol	Sí	Sí	N/A
Hidroxipropilmetilcelulosa	Sí	No	N/A
Celulosa microcristalina	No	No	N/A
Lactosa monohidratada	Sí	No	N/A
FD&C Azul N.º 1	Sí	Sí	N/A
FD&C Azul N.º 2	Sí	Sí	Sí
FD&C Amarillo N.º 5	Sí	Sí	Sí
FD&C Amarillo N.º 6	Sí	Sí	Sí
FD&C Rojo N.º 40	Sí	Sí	Sí
Colorantes de laca	No	No	N/A

El sedimento observado en la parte inferior de los tubos de comparación de los lotes de Oxycontin® (muestras 8-11) es indicativo de una suspensión más que una disolución. Normalmente, se pueden centrifugar o filtrar las suspensiones para obtener una disolución más clara (y en algunos casos, una disolución incolora). Por el contrario, la disolución no se puede centrifugar o filtrar más usando un filtro de café doméstico común o un filtro de jeringa fácilmente disponible para obtener una disolución más clara ya que el colorante se disuelve completamente en la disolución. Las formulaciones coloreadas pueden proporcionar un mecanismo adicional de disuasión de abuso que las formulaciones revestidas.

La cantidad de colorante presente en la formulación puede ser una cantidad que produce una extracto o extracto filtrado que usa agua, alcohol o una combinación de ambos con un color que es mayor de 0, o mayor de 1, o mayor de 2, o mayor de 3, o mayor de 4, en la escala visual divulgada, o escala similar. La cantidad de colorante puede variar dependiendo de la formulación y los componentes presentes. En algunas realizaciones, la formulación puede contener al menos un 0,1 % de colorante, al menos un 0,2 % de colorante, al menos un 0,3 % de colorante, al menos un 0,4 % de colorante, al menos un 0,5 % de colorante, al menos un 0,6 % de colorante, al menos un 0,7 % de colorante, al menos un 0,8 % de colorante, al menos un 0,9 % de colorante, al menos un 1,0 % de colorante, al menos un 1,5 % de colorante, al menos un 2,0 %, o cualquier intervalo de estos valores (por ejemplo, entre aproximadamente un 0,1 % y aproximadamente un 1,0 % de colorante).

También se observó que tuvo lugar un cambio de volumen (disminución de ~3-4 ml) para muestras 4 y 5 tras el tiempo de filtración prolongado. Determinados excipientes (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa) pueden provocar que la disolución resultante se vuelva demasiado viscosa para pasar completamente a través del filtro de café. Se puede obtener disuasión de abuso adicional (por ejemplo, tiempo de extracción prolongado y pérdida de volumen) por medio de formulaciones que incluyen hidroxipropilmetilcelulosa o equivalentes.

Formulaciones Adicionales a Modo de Ejemplo

Las tablas siguientes proporcionan formulaciones adicionales a modo de ejemplo de la presente divulgación.

Tabla 17: Formulaciones Adicionales a Modo de Ejemplo

Componente	15	15	20	30	40	60
Oxicodona HCl	15,00 %	7,50 %	10,00 %	15,00 %	20,00 %	30,00 %
PEO, 100K Dalton	35,00 %	40,00 %	40,00 %	40,00 %	40,00 %	40,00 %
Celulosa microcristalina PH 101	18,75 %					
Lactosa monohidratada 316	17,65 %					
Hipromelosa, K100M		33,00 %	31,00 %	29,00 %	29,00 %	28,00 %
PEG, 8K Dalton	12,50 %	17,50 %	17,85 %	14,60 %	9,25 %	0,25 %
Ácido cítrico	1,00 %	1,00 %	1,00 %	1,00 %	1,00 %	1,00 %
Colorante	0,10 %	1,00 %	0,15 %	0,40 %	0,75 %	0,75 %
Peso Total	100 mg	200 mg				
Características de liberación	IR	ER	ER	ER	ER	ER

Tabla 18: Formulaciones Adicionales a Modo de Ejemplo

Componente				
Oxicodona HCl	4,0 - 6,0 %	28,0 - 32,0 %	4,0 - 6,0 %	32,0 - 35,0 %
PEO, 100K Dalton	33,0 - 37,0 %	33,0 - 37,0 %	38,0 - 42,0 %	38,0 - 42,0 %
Celulosa microcristalina PH 101	21,0 - 24,0 % o 15,0 - 35,0 %	11,0 - 14,0 % o 10,0 - 25,0 %		
Lactosa monohidratada 316	19,0 - 23,0 % o 15,0 - 35,0 %	10,0 - 15,0 % o 10,0 - 25,0 %		
Hipromelosa, K100M			36,0 - 39,0 %	18,0 - 22,0 %
PEG, 8K Dalton	13,0 - 17,0 %	8,0 - 12,0 %	14,0 - 17,0 %	4,0 - 6,0 %
Ácido cítrico	0,8 - 1,2 %	0,8 - 1,2 %	0,8 - 1,2 %	0,8 - 1,2 %
Colorante	0,6 - 0,9 % o 0,5 - 1,0 %	0,05 - 0,2 % o 0,05 - 0,5 %	0,6 - 0,9 % o 0,5 - 1,0 %	0,8 - 1,2 % o 0,5 - 1,5 %
Características de liberación	IR	IR	ER	ER

Tabla 19: Formulaciones Adicionales a Modo de Ejemplo

Componente						
Oxicodona HCl	13,0-17,0 %	6,0-9,0 %	8,0-12,0 %	13,0-17,0 %	18,0-22,0 %	28,0-32,0 %
PEO, 100K Dalton	33,0-37,0 %	38,0-42,0 %	38,0-42,0 %	38,0-42,0 %	38,0-42,0 %	38,0-42,0 %

(continuación)

Componente						
Celulosa microcristalina PH 101	17,0-20,0 % o 15,0-35,0 %					
Lactosa monohidratada 316	16,0- 19,0 % o 15,0-35,0 %					
Hipromelosa, K100M		31,0-35,0 %	29,0-33,0 %	27,0-31,0 %	27,0-31,0 %	26,0-30,0 %
PEG, 8K Dalton	11,0-14,0 %	16,0-19,0 %	16,0-19,0 %	13,0-16,0 %	8,0-11,0 %	0,2-0,3 %
Ácido cítrico	0,8-1,2 %	0,8-1,2 %	0,8-1,2 %	0,8-1,2 %	0,8-1,2 %	0,8-1,2 %
Colorante	0,05-0,2 % o 0,05-0,5 %	0,8-1,2 % o 0,75-1,25 %	0,1-0,3 % o 0,1-0,5 %	0,3-0,5 % o 0,3-0,8 %	0,6 - 0,9 % o 0,5 - 1,0 %	0,6-0,9 % o 0,5 - 1,0 %
Características de liberación	IR	ER	ER	ER	ER	ER

Ejemplo de Fuerza de Corte

- 5 La metodología existente usada para evaluar la disuasión de abuso con respecto al corte o ruptura de la forma de dosificación se basa en el ensayo de "fuerza de ruptura de comprimido" USP. Este ensayo define la "fuerza de ruptura de comprimido" como la fuerza necesaria para provocar el fallo de los comprimidos (es decir, ruptura) en un plano específico. El USP describe el ensayo como se muestra a continuación "los comprimidos generalmente se colocan entre dos pletinas, una de las cuales se mueve para aplicar fuerza suficiente al comprimido para provocar la
- 10 factura. Las pletinas deben ser paralelas. Sus caras deben estar pulidas de forma suave y triturada con precisión de forma perpendicular a la dirección del movimiento. Se debe conservar la posición perpendicular durante el movimiento de la pletina, y el mecanismo debe estar liberado de cualesquiera desplazamientos de torsión y plegado a medida que se aplica la carga. Las caras de contacto deben ser más largas que el área de contacto con el comprimido". La Figura 6 muestra un equipo capaz de ejecutar el análisis de "fuerza de ruptura de comprimido"
- 15 tradicional.

El USP además explica las aplicaciones de la fuerza de ruptura del comprimido y por qué se utiliza en la industria. "Los comprimidos deben ser capaces de soportar los rigores de manipulación y transporte experimentados en la planta de fabricación, en el sistema de distribución de fármaco y en el campo en las manos del usuario final

20 (paciente/consumidor). Los procesos de fabricación tales como revestimiento, envasado e impresión pueden implicar tensiones considerables, que los comprimidos deben ser capaces de soportar. Por estas razones, la resistencia mecánica de los comprimidos es de considerable importancia y se mide de forma rutinaria". El intento de estas solicitudes es para las formulaciones tradicionales que pueden estar sometidas a fuerzas que podrían romper los comprimidos (es decir, agitación intensa en una botella de comprimido). El intento no consiste en abordar el potencial de disuasión de abuso. Adicionalmente, el presente ensayo no solo resulta aplicable e instructivo para

25 evaluar las formulaciones de comprimido. El ensayo no resulta aplicable e instructivo para evaluar píldoras u otras formulaciones, preparadas por medio de tecnologías de extrusión.

En las formulaciones que utilizan excipientes tales como poli(óxido de etileno) y que usan dichos excipientes en un proceso de extrusión, el parámetro "fuerza de ruptura del comprimido" no resulta de aplicación. Por ejemplo, la longitud de cadena molecular larga del PEO (por ejemplo, 100.000 Dalton - 7.000.000 Dalton) provocan que el producto de fármaco (con respecto a otros productos de fármaco tradicionales) se aplane, pero nunca provoca el "fallo" (es decir, la ruptura) cuando se aplica una "fuerza de ruptura de comprimido" en sentido tradicional. Es preciso

30 modificar la aplicación tradicional de la "fuerza de ruptura de comprimido" para evaluar las formulaciones que contienen excipientes maleables (tales como PEO) para la "fuerza cortante" de la forma de dosificación, específicamente formas de dosificación destinadas a disuasión de abuso. La modificación del ensayo de "fuerza de ruptura de comprimido" tradicional presentado en el presente estudio consiste en un cambio a partir de las "pletinas" utilizadas para provocar el "fallo" de las formas de dosificación (es decir, la ruptura), concretamente a partir de las caras de contacto "más grandes que el área de contacto con el comprimido" para agudizar los planos que se

35 parecen a las herramientas comúnmente usadas para el abuso. Las Figuras 7, 8 y 9 muestran uniones de referencia que incluyen un conjunto de cuña de fractura (usado para simular tijeras de cocina comunes, las Figuras 7 y 8 muestras vistas diferentes del mismo conjunto) y una cuchilla de afeitar (Figura 9).

40

La finalidad del presente estudio es llevar a cabo y resumir la fuerza cortante necesaria para cortar diferentes formulaciones de productos de fármaco narcótico CII. El análisis de textura es el ensayo mecánico de los productos farmacéuticos con el fin de medir sus propiedades físicas. Un Analizador de Textura XT2i puede llevar a cabo el ensayo de numerosas propiedades físicas de productos farmacéuticos, incluyendo la fuerza cortante. Se investigó la fuerza cortante necesaria para cortar diversas formulaciones diferentes de productos de fármaco narcótico CII que utilizan diferentes uniones en un Analizador de Textura (TE37). Se utilizaron múltiples herramientas para cortar los productos de fármaco con intención de abuso incluyendo dos uniones que simulan las herramientas fácilmente disponibles usadas para el abuso (por ejemplo, una cuchilla de afeitar y tijeras de cocina). Se evaluaron la fuerza cortante para todos los productos de fármaco evaluados con cada unión.

Experimental: Las muestras sometidas a ensayo incluyen las listadas en la Tabla A. Se listan las formulaciones de las muestras de la presente divulgación en la Tabla B. Se operó el Analizador de Textura (TE37), Modelo XT2i HR en las siguientes condiciones: Velocidad de Pre Ensayo: 1 mm/s; Velocidad de Ensayo: 0,25 mm/s; Velocidad de Pos Ensayo: 10 mm/s; Distancia: 99,9 % (% Tensión); Tipo de accionador: Auto (Fuerza = 0,2N) y Detección de Rotura: Apagado. Se usó un tamaño de muestra de N = 10 para cada muestra por unión de corte. Se determinaron los resultados de fuerza cortante de los productos de fármaco narcóticos CII utilizando ambas uniones de corte (cuchilla de afeitar y conjunto de cuña de fractura). La Figura 10 muestra tablas de datos de fuerza cortante para la cuchilla de afeitar y el conjunto de cuña de fractura.

La fuerza cortante máxima individual necesaria para cortar cualesquiera productos de fármaco narcótico CII sometidos a ensayo utilizando cuchillas de afeitar fue de 142N (muestra 7). La fuerza cortante más elevada necesaria para cortar cualesquiera productos de fármaco narcótico CII sometidos a ensayo utilizando cuchillas de afeitar fue de 131N (muestra 7). La fuerza cortante máxima individual necesaria para cortar cualesquiera productos de fármaco narcótico CII sometidos a ensayo utilizando conjunto de cuña de fractura fue de 163N (muestra 6). La fuerza cortante máxima individual necesaria para cortar cualesquiera productos de fármaco narcótico CII sometidos a ensayo utilizando conjunto de cuña de fractura fue de 156N (muestra 6).

De hecho todos los productos de fármaco narcótico CII se pueden cortar, y por tanto son susceptible de abuso potencial, con una fuerza que es sustancialmente menor que la presentada usando el ensayo de resistencia de ruptura o equivalente (>500 N, Véase la patente de Estados Unidos 8.309.060) utilizando medios convencionales (es decir, tijeras de cocina comunes o una cuchilla de afeitar). El "aplanado" de los comprimidos que utilizan fuerzas >500N (con definiciones tradicionales de "fuerza de ruptura de comprimido") no aborda el potencial de disuasión de abuso en los productos de fármaco narcóticos CII sometidos a ensayo.

En una realización, la formulación de la presente invención exhibe una resistencia de corte (es decir, fuerza necesaria para cortar la formulación) mayor de aproximadamente 40 N, aproximadamente 50 N, aproximadamente 60 N, aproximadamente 70 N, aproximadamente 80 N, aproximadamente 90 N, aproximadamente 100 N, aproximadamente 110 N, aproximadamente 120 N, o aproximadamente 130 N, o cualquier intervalo de estos valores (por ejemplo, entre aproximadamente 40 N y aproximadamente 120 N) y sometidos a ensayo por medio de cualquiera ensayo de Fuerza de Corte-Cuchilla de Afeitar o ensayo de Fuerza de Corte-Conjunto de Cuña de Fractura, o ambos.

4 de 5 de las muestras de la presente divulgación exhiben una resistencia de corte mejorada en comparación con las muestras de compresión-y-curado (es decir, muestras 8-11). Las muestras preparadas por medio de procedimiento de compresión-y-curado experimentan únicamente mezcla en seco de los componentes. Estos componentes posteriormente se comprimen para dar lugar a una forma de dosificación, y se colocan sobre una cazoleta de secado que aplica calor a la forma de dosificación. Se piensa que las formas de dosificación de compresión-y-curado no se funden o similarmente se licúan para crear homogeneidad significativa dentro de la formación de dosificación, en comparación con los procedimientos basados en extrusión. Las formulaciones de dosificación de la presente invención se preparan por medio de extrusión y, por tanto, poseen una homogeneidad significativa como resultado de la mezcla del extruido con el extrusor en condiciones de flujo de fusión. El extruido experimenta fuerzas de cizalladura elevadas que producen la energía mecánica necesaria para garantizar que se logran la dureza y resistencia necesarias. Las elevadas fuerzas de cizalladura pueden actuar sobre los componentes seleccionados, por ejemplo PEO, para transformarlos en redes que exhiben una mayor resistencia y estabilidad.

Ejemplo de Trituración

La finalidad del presente estudio es llevar a cabo y resumir el potencial de trituración de las diferentes formulaciones de productos de fármaco narcótico CII. El análisis de textura es el ensayo mecánico de los productos farmacéuticos con el fin de medir sus propiedades físicas. Se utilizó el Molino de Cuchillas Retsch GRINDOMIX GM200 (TE96) para simular un dispositivo de trituración de café comercialmente disponible (Mr. Coffee) con el fin de triturar los productos de fármaco CII para dar lugar a un tamaño de partícula que resulte apropiado para el abuso intranasal (inhalación). También se evaluó un dispositivo de trituración de café comercialmente disponible con fines de comparación. Se llevó a cabo el análisis de tamaño de partícula utilizando un Separador Sónico ATM L3P (TE47), utilizando un tamiz de tamaño de partícula de 500 micrómetros (μm) (retícula 35). Para los fines del estudio, se

considera cualquier tamaño de partícula menor de 500 µm apropiado para abuso intranasal. Generalmente, se acepta como estándar de la industria que cualquier partícula mayor de 500 µm de diámetro no se puede absorber de manera suficiente por parte de los vasos sanguíneos de los conductos nasales.

5 El Molino de Cuchillas Retsch GRINDOMIX GM200 utiliza una unión circular de cuchillas para simular los dispositivos de trituración de café comercialmente disponibles. El GM200 tiene una velocidad máxima de 10.000 revoluciones por minuto (rpm), mientras que los dispositivos de trituración de café comercialmente disponibles tienen una velocidad máxima de aproximadamente 20.000 rpm (un aumento de aproximadamente dos veces en cuanto a velocidad en comparación con el GM200 con respecto al dispositivo de trituración de Mr. Coffee). Sin embargo, el
10 aumento de aproximadamente dos veces de diámetro de cuchilla (118 mm vs. 60 mm, cuando se compara el GM200 con el dispositivo de trituración de Mr. Coffee, respectivamente) compensa la disminución de aproximadamente dos veces en cuanto a la velocidad máxima por medio de la relación inversamente proporcional de las dos variables. Además, el par proporcionado por GM200 es significativamente más elevado que el proporcionado por el dispositivo de trituración de Mr. Coffee (0,860N (Newton metro) del GM200 vs. 0,062 Nm del dispositivo de trituración de Mr. Coffee, respectivamente), lo que ilustra adicionalmente la capacidad (o ausencia de) del dispositivo de trituración de Mr. Coffee para modificar los productos de fármaco y dar lugar a un tamaño de partícula apropiado para abuso intranasal. El estudio evaluó la diferencia de tamaño de partícula de diversas formulaciones diferentes de productos de fármaco narcótico CII tras la modificación (trituración) por parte de GM200 y el dispositivo de trituración de Mr. Coffee.

20 Adicionalmente, se evaluó un producto de fármaco ADF que utiliza métodos tradicionales de fabricación por compresión (Roxicodone® 15 mg, fabricado por Mallinckrodt, Inc.) con fines de comparación.

25 Experimental: Las muestras sometidas a ensayo incluyen las listadas en la Tabla A. Se listan las formulaciones de las muestras de la presente divulgación en la Tabla B. Se usó el siguiente equipo de ensayo: Molino de Cuchillas Retsch GRINDOMIX GM200 (TE96), Dispositivo de trituración de café (Mr. Coffee), Separador Sónico ATM L3P (TE47), tamiz de 500 µm (retícula 35) y Tacómetro de Shimpo Instruments (TE31). Se usaron las siguientes condiciones de ensayo: Velocidad de Análisis: 10.000 rpm (GM200), 20.000 rpm (Mr. Coffee); Tiempo de análisis: 30 segundos; Tamaño del tamiz: 500 µm (retícula 35); Tiempo de análisis: 2 minutos (sin pulso). Cada muestra se
30 sometió a ensayo por triplicado (N= 3).

Para cada muestra, se pesaron tres (3) unidades de dosificación y se sometieron a ensayo. Se usaron las siguientes condiciones con el TE96: un tiempo de análisis de 30 segundos y una velocidad de 10.000 rpm. Se ajustaron ambos parámetros antes de cada análisis. Se transfirió la muestra de composite a un bote de peso tarado y se registró el
35 peso de la muestra. Se usó la siguiente ecuación para calcular el % de pérdida de muestra:

$$\text{Pérdida de Muestra (\%)} = 100 - \left(\frac{\text{Muestra Analizada (mg)}}{\text{Peso de Muestra (mg)}} \times 100 \right)$$

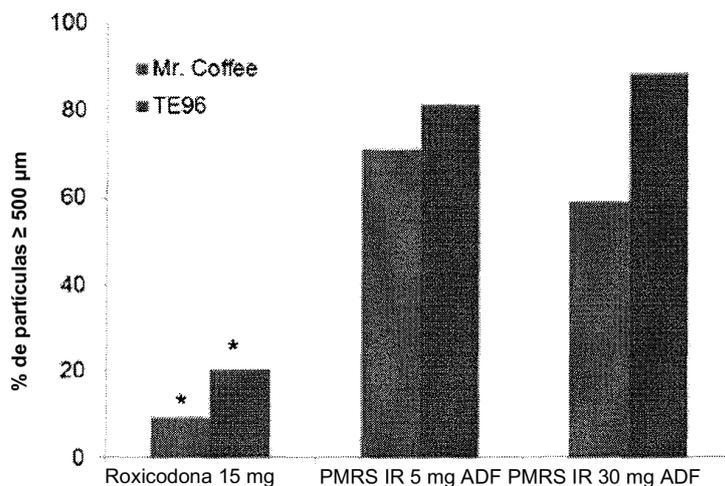
40 Se registró el peso del tamiz de retícula 35 y la cazoleta de muestra. Se unió el aparato de ensayo con el tamiz de retícula 35 por encima de la cazoleta de muestra. Se transfirió la muestra de composite al aparato de ensayo y se analizó utilizando los siguientes parámetros: 2 minutos de tiempo de análisis y sin pulso. Se pesaron el tamiz de retícula 35 analizado y la muestra. Se calculó el % de material restante sobre el tamiz de retícula 35 ($\geq 500 \mu\text{m}$) y en la cazoleta de muestra ($\leq 500 \mu\text{m}$) usando la siguiente ecuación:

$$45 \quad \text{Porcentaje sobre el Tamiz (\%)} = \frac{\text{Peso de Muestra sobre el Tamiz (mg)}}{\text{Peso Total de Muestra sobre el Tamiz (mg)}} \times 100$$

Se repitió el procedimiento para el dispositivo de trituración de Mr. Coffee en lugar del TE96. El dispositivo de trituración de Mr. Coffee tiene 1 velocidad de operación (~20,000rpm). Los resultados de análisis de tamaño de partícula y trituración se muestran en las Figuras 11 y 12.

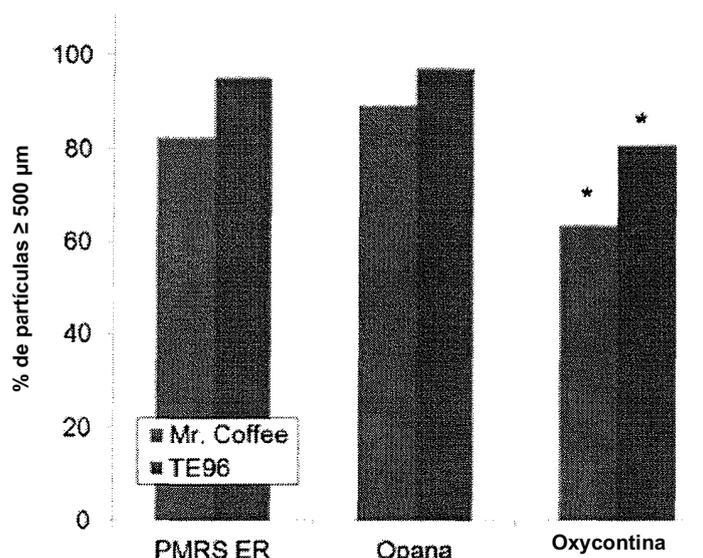
50 El gráfico de referencia siguiente es una representación de los resultados de tamaño de partícula (% $\geq 500 \mu\text{m}$) cuando se compara el lote de Roxicodone® de Liberación Inmediata (IR) sometido a ensayo vs. las formulaciones de la presente divulgación (por ejemplo, lotes IR) que utilizan tanto TE96 como el dispositivo de trituración de Mr. Coffee.

55



* % de partículas de lote de Roxicodone® ≥ 500 μm es estadísticamente diferente (menor) que los lotes PMRS ADF IR

El gráfico de referencia siguiente es una representación de los resultados de tamaño de partícula (% ≥500 μm) cuando se comparan los productos de fármaco narcótico CII de Liberación Prolongada (ER) sometidos a ensayo entre fabricantes.



*% de partículas de lote Oxycontin® ≥ 500 μm es estadísticamente diferente (menor) que los lotes PMRS ADF ER y lotes de Opana® cuando se combinan todas las dosis sometidas a ensayo por cada fabricante.

El lote de Roxicodone® proporciona cantidades estadísticamente diferentes (menores) de partículas ≥500 μm que las formulaciones de la presente divulgación (por ejemplo, muestras IR) tras la trituración y el análisis de tamaño de partícula. Se sometió a ensayo la significancia estadística frente a un intervalo de confianza de un 95 % o un valor-p de menos de 0,05. Los lotes de Oxycontin® proporcionan cantidades estadísticamente diferentes (menores) de partículas ≥500 μm que las formulaciones combinadas de la presente divulgación (por ejemplo, muestras IR y lotes Opana® combinados tras la trituración y el análisis de tamaño de partícula como se describe en el protocolo.

Se combinaron los resultados por fabricante, es decir, la presente divulgación, resultados de lote Opana® ER, y resultados de Oxycontin®, y se analizaron como grupos. Los lotes combinados de Opana® proporcionan cantidades estadísticamente similares de partículas ≥500 μm que las formulaciones combinadas de la presente divulgación (por ejemplo, muestras ER) tras la trituración y el análisis de tamaño de partícula.

Ejemplo 4

Se prepararon formulaciones disuasorias de abuso que contenían tanto un colorante como un agente de disminución de pureza de alcohol. La Tabla 20 muestra una formulación a modo de ejemplo.

5 **Tabla 20: Intervalos de Formulación Disuasoria de Abuso A Modo de Ejemplo**

Componentes	% en peso	% en peso	% en peso
Principio activo	3,0 - 7,0	13,0 - 17,0	28,0 - 32,00
Matriz	33,0 - 37,0	33,0 - 37,0	33,0 - 37,0
Plastificante	20,0 - 25,0	15,0 - 20,0	8,0 - 12,0
Carga 20,0 - 25,0	20,0 - 25,0	15,0 - 20,0	8,0 - 12,0
Agente de Disminución de Pureza	8,0 - 12,0	8,0 - 12,0	8,0 - 12,0
Conservante	0,5 - 2,0	0,5 - 2,0	0,5 - 2,0
Colorante	2,0 - 6,0	2,0 - 6,0	2,0 - 6,0

Tabla 21: Formulación Disuasoria de Abuso a Modo de Ejemplo para 100 mg de píldora IR

100 mg de píldora IR	5	15	30
Componentes	% en peso	% en peso	% en peso
Clorhidrato de oxicodona (activo)	5,0	15,0	30,0
Sentry PolyOX WSR N-10 LEO, NF (matriz, por ejemplo, PEO)	35,0	35,0	35,0
Polvo de polietilén glicol 8000 Carbowax Sentry, NF (plastificante)	22,5	17,5	10,0
Lactosa Monohidratada 316L FastFlo (carga)	22,5	17,5	10,0
Acetato de calcio, USP (agente de disminución de pureza)	10,0	10,0	10,0
Ácido cítrico, Ganular Fino Anhidro, USP (conservante)	1,0	1,0	1,0
Coloron Mezcla de Colorante Rojo (colorante)	4,0	4,0	4,0

10 Se sometió a ensayo la disolución, pureza antes y después de la extracción de la formulación a modo de ejemplo del Ejemplo 4, y se evaluó la eficacia del colorante. Los ensayos de disolución y colorante se han descrito anteriormente en los ejemplos anteriores. El ensayo de extracción se describe a continuación. La Figura 13 muestra los resultados de ensayo. La formulación pasó el ensayo de disolución. La formulación mostró una disminución de pureza tras la extracción en alcohol. Se aprecia que la formulación mostró un color significativo tras la filtración usando aproximadamente un 4 % de colorante. Antes de la filtración, se colorearon las disoluciones como resultado del colorante presente en la formulación. En general, el filtrado de la disolución con un filtro de jeringa no redujo sustancialmente el color del filtrado. Para filtro de nailon, sin embargo, se apreció una reducción sustancial de color. Se piensa que nailon tiene afinidad al colorante usado en la formulación. Como resultado, en algunas realizaciones, se añade una cantidad suficiente de colorante para saturar cualquier filtro (por ejemplo, un filtro de nailon) usado para filtrar la disolución y también para permitir que el filtrado adquiera color (por ejemplo, al menos un 1 % en peso de colorante, al menos un 2 % en peso de colorante, al menos un 3 % de colorante, etc.)".

Procedimiento de Extracción para Píldoras Sometidas a Extrusión IR ADF

25 El procedimiento de extracción implica el ensayo de la pureza resultante de un extracto usando alcohol y/o agua como disolvente de extracción. En esta ocasión, se colocaron cuatro píldoras IR de 30 mg ADF completas en un matraz erlenmeyer de 125 ml. Se tomaron 40,0 ml de etanol de prueba 190 (95 %) con una pipeta y se añadieron al matraz. Se selló el matraz y se permitió la agitación durante la noche sobre un agitador de plataforma (concentración de disolución de reserva = 3 mg/ml de oxicodona HCl).

30 Se repitió el presente procedimiento utilizando agua como disolvente de extracción.

35 Después de aproximadamente 12 horas, se retiraron ambos matraces del agitador de plataforma. Se filtró una parte a través de un filtro de jeringa de nailon de 0,45 µm en el interior de un vaso de precipitados de vidrio de 10 ml. Se tomaron 5,0 ml de la presente disolución con una pipeta y se añadieron al vaso de precipitados de 150 ml y se calentó sobre una placa caliente a ~100 °C (teóricamente 15 mg de polvo de oxicodona HCl en disolución). Se

añadió continuamente calor hasta lograr la evaporación de la disolución. Se permitió el enfriamiento de ambos vasos de precipitado hasta temperatura ambiente y posteriormente se raspó con una espátula metálica. Se pesó el polvo resultante y posteriormente se preparó para análisis cromatográfico.

5 Se corrigió el peso de cada muestra y se analizó la pureza de ensayo de oxicodona HCl.

10 La pureza de ensayo es el porcentaje de oxicodona HCl en el polvo sometido a extracción. A medida que disminuye la pureza de ensayo de oxicodona HCl, aumenta la cantidad de polvo sometido a extracción necesaria para lograr un contenido más elevado de oxicodona HCl. Adicionalmente, a medida que disminuye la pureza de ensayo de oxicodona HCl, aumenta la carga de excipiente presente en el polvo sometido a extracción. Por tanto, se puede concluir que los productos de fármaco que proporcionan, tras extracción con etanol o agua, una pureza de ensayo menor de oxicodona HCl en el polvo sometido a extracción son disuasorios de abuso. Esta disuasión resulta evidente de las siguientes formas: eficacia de coste (es decir, la necesidad de más polvo para producir una cantidad equivalente de oxicodona HCl); eficacia de tiempo (es decir, un polvo de pureza menor que contiene oxicodona HCl que no se puede separar de los excipientes sin procedimientos químicos complejos, y tediosos); y el potencial de introducción de una carga de excipiente mayor en el cuerpo.

20 Aunque la presente divulgación se ha mostrado y descrito particularmente haciendo referencia a las realizaciones a modo de ejemplo de la misma, los expertos en la técnica entenderán que se pueden realizar diversos cambios en la forma y los detalles de la misma sin apartarse del alcance de la invención definido por las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación oral, de liberación inmediata, disuasoria de abuso, que comprende:

- 5 (i) un principio activo susceptible de abuso;
 (ii) un agente de matriz, en donde el agente de matriz es poli(óxido de etileno), tiene un peso molecular promedio de entre 50K Dalton y 150K Dalton, y es de un 45 % en peso a un 55 % en peso de la forma de dosificación; y
 (iii) un plastificante, en donde el plastificante comprende polialquilen glicol y tiene un peso molecular promedio expresado en peso de entre 1K Dalton y 15K Dalton,

10 en la que el principio activo susceptible de abuso tiene un perfil de liberación inmediata tal que la cantidad de dicho principio activo liberado a partir de la forma de dosificación tras exposición a agua des-aireada en 45 minutos, tal y como se mide de acuerdo con Monografía USP llevada a cabo sobre un aparato de disolución que utiliza USP <711> Aparato II (Paletas) con 500 ml de agua des-aireada como medio y una velocidad de paletas de 50 rpm, es mayor o igual a un 75 %, y

15 en la que la composición incluye una barrera física para reducir el abuso, en donde la barrera física en la forma de dosificación tiene al menos un 50 % en peso de partículas con un tamaño de partícula mayor de 0,5 mm, tras manipulación física o mecánica de la forma de dosificación; y
 20 en donde la forma de dosificación es un extruido uniforme, conformado, que tiene una mezcla uniforme de agente de matriz activo y plastificante, y se forma directamente a partir de un proceso de extrusión.

2. La forma de dosificación oral, de liberación inmediata, disuasoria de abuso de la reivindicación 1, en la que el principio activo es Oxidodona HCl o Bitartrato de Hidrocodona.

25 3. La forma de dosificación oral, de liberación inmediata, disuasoria de abuso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde la forma de dosificación contiene de un 5 % en peso a un 60 % en peso de plastificante.

30 4. La forma de dosificación oral, de liberación inmediata, disuasoria de abuso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que además comprende una carga y/o un desintegrante y/o un agente de disminución de pureza de alcohol y/o un colorante FD&C.

35 5. La forma de dosificación oral, de liberación inmediata, disuasoria de abuso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que además comprende de un 0,1 % en peso a un 2,0 % en peso de uno o más conservantes.

40 6. La forma de dosificación oral, de liberación inmediata, disuasoria de abuso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que igual o menos de un 60 % en peso del principio activo se libera a partir de la forma de dosificación en 20 minutos.

7. La forma de dosificación oral, de liberación inmediata, disuasoria de abuso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 que comprende:

- 45 (ii) de un 48 % en peso a un 52 % en peso de poli(óxido de etileno) como agente de matriz, en donde el agente de matriz tiene un peso molecular promedio de entre 90K y 110K Dalton; y
 (iii) de un 15 % en peso a un 20 % en peso de polietilen glicol que tiene un peso molécula promedio de entre 7K y 9K Dalton como plastificante.

50 8. Un proceso para la producción de una forma de dosificación oral, de liberación inmediata, disuasoria de abuso que contiene al menos un principio activo susceptible de abuso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 que comprende:

- 55 (i) procesar una mezcla uniforme de al menos un principio activo susceptible de abuso, poli(óxido de etileno) (PEO) como agente de matriz y polialquilen glicol como plastificante por medio de extrusión en masa fundida caliente usando un extrusor para preparar un extruido; y
 (ii) conformar el extruido usando la unidad de conformación para dar lugar a la forma de dosificación.

60 9. El proceso para la producción de una forma de dosificación oral, de liberación inmediata, disuasoria de abuso de la reivindicación 8,

- (a) en el que la unidad de conformación es una unidad capaz de conformar la forma de dosificación sin corte previo del extruido, y/o
 (b) en el que el procesado de la mezcla uniforme se lleva a cabo a una temperatura de procesado y una presión de procesado tales que el agente de matriz y el plastificante se reblandecen y al menos un principio activo susceptible de abuso no se degrada de forma sustancial, y
- 65

(bi) en donde al menos una zona de temperatura del extrusor tiene una temperatura de procesado igual o menor de 75 °C y/o

(bii) en donde al menos una zona de presión del extrusor tiene una presión de procesado igual o mayor de 5 bares.

5 10. Un proceso para la producción de una forma de dosificación oral, de liberación inmediata, disuasoria de abuso que contiene al menos un principio activo susceptible de abuso de acuerdo con la reivindicación 8 que comprende:

10 (i) combinar la al menos un principio activo susceptible de abuso, poli(óxido de etileno) (PEO) como agente de matriz y polialquilen glicol como plastificante en una tolva para formar una mezcla;

(ii) homogeneizar la mezcla en la tolva hasta lograr una mezcla uniforme;

(iii) controlar la mezcla durante la homogeneización usando una técnica analítica de proceso para determinar cuándo se logra la mezcla uniforme;

15 (iv) alimentar la mezcla uniforme en el interior del extrusor;

(v) procesar la mezcla uniforme por medio de extrusión en masa fundida caliente en el extrusor para preparar el extruido;

(vi) transferir el extruido a la unidad de conformación usando una unidad de transferencia capaz de controlar la temperatura, la presión, el entorno o la forma del extruido;

20 (vii) conformar el extruido usando la unidad de conformación para dar lugar a la forma de dosificación; y

(viii) determinar la calidad, el volumen y el peso de la forma de dosificación usando una técnica de inspección óptica.

11. Una forma de dosificación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para uso en el tratamiento del dolor.

25 12. Una forma de dosificación de la reivindicación 1, en la que el plastificante es de un 5 % en peso a un 20 % en peso de la forma de dosificación.

13. Una forma de dosificación de la reivindicación 4, en la que dicha carga es de un 5 % en peso a un 40 % en peso de la forma de dosificación, opcionalmente de un 20 % en peso a un 30 % en peso de la forma de dosificación.

30

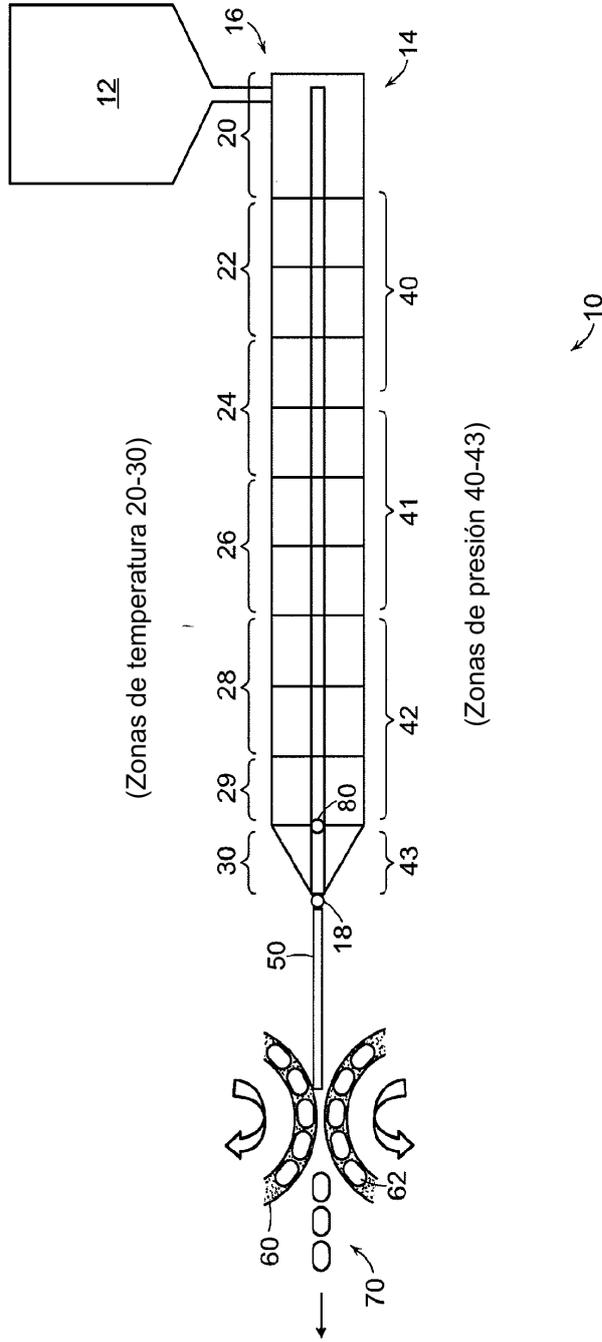


FIG. 1

FIG. 2

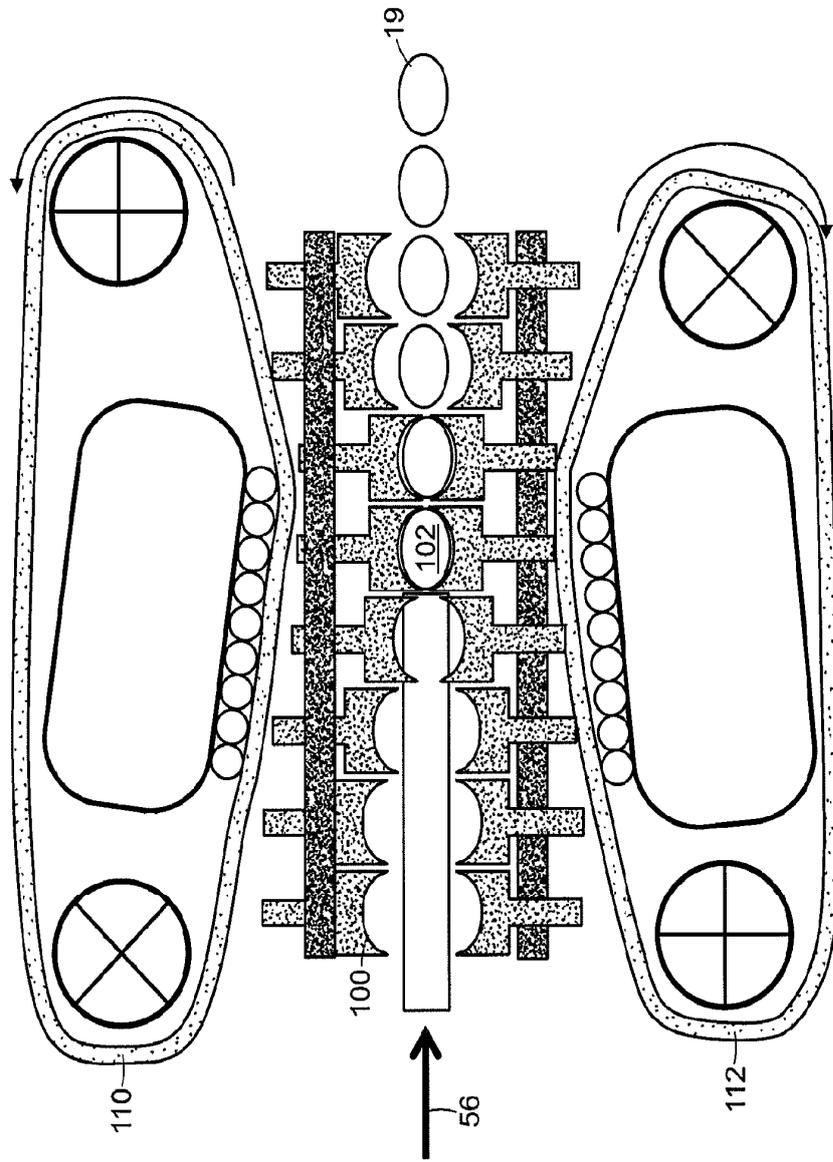
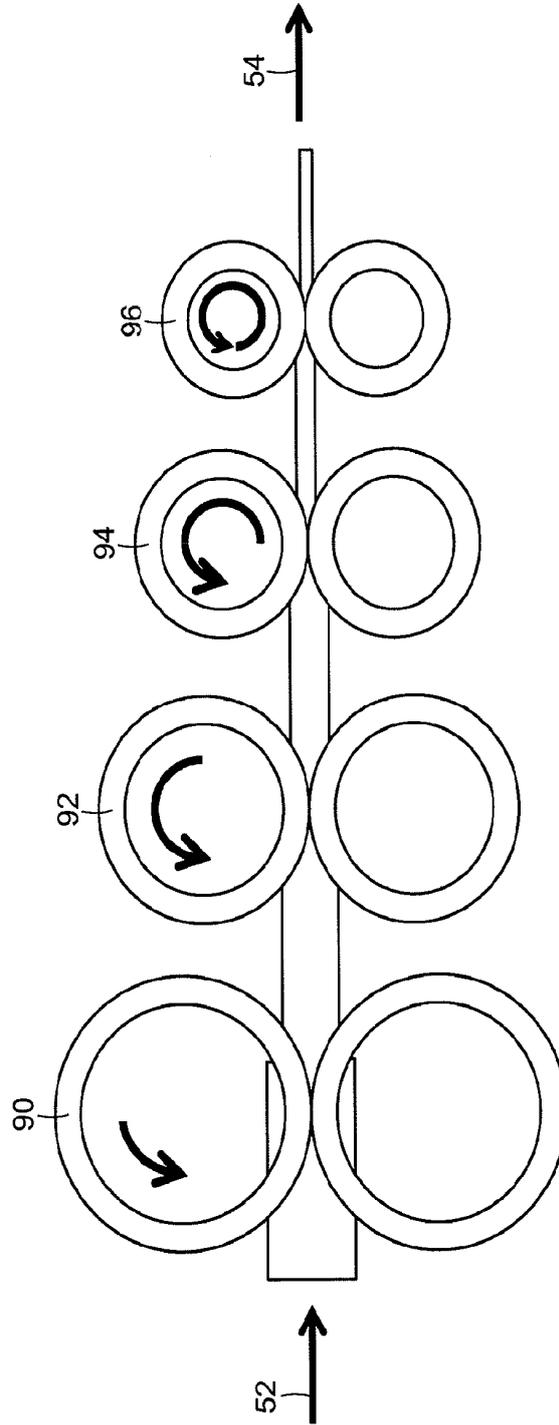


FIG. 3



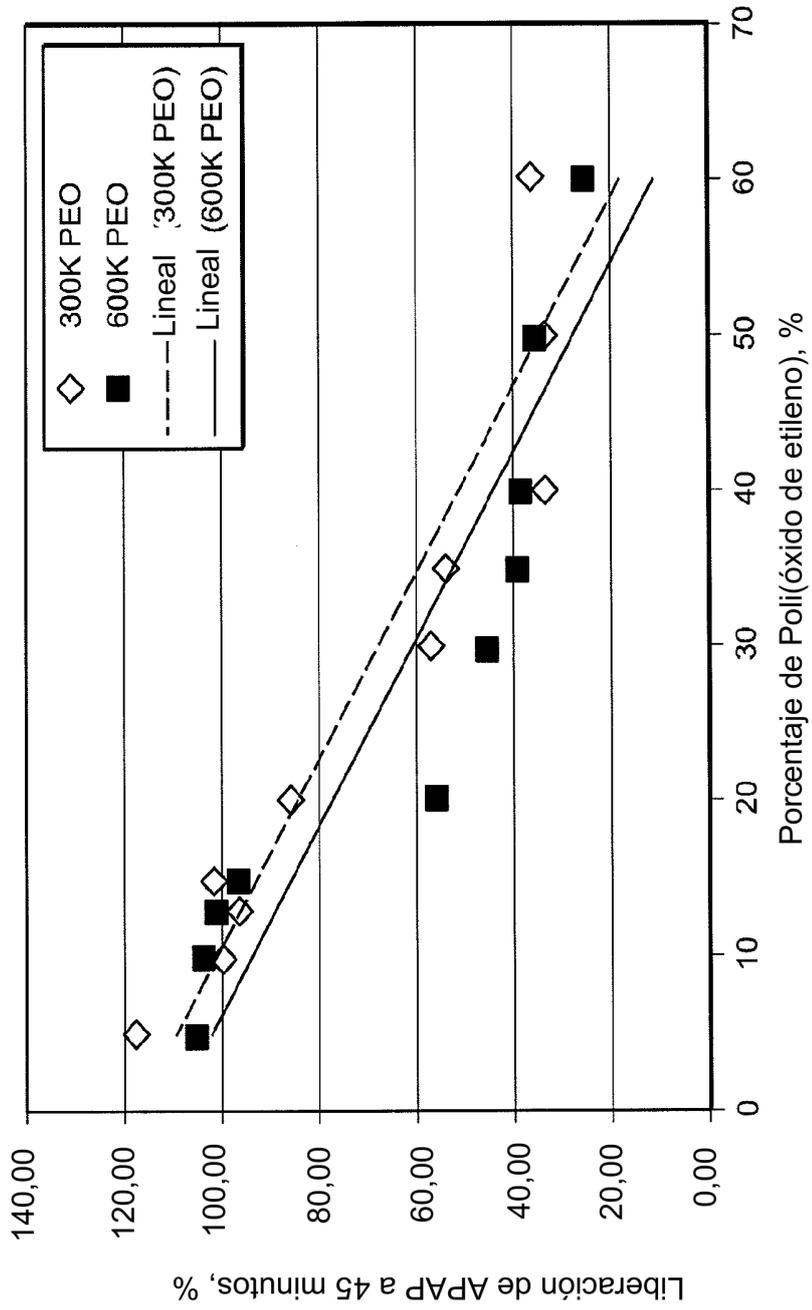


FIG. 4

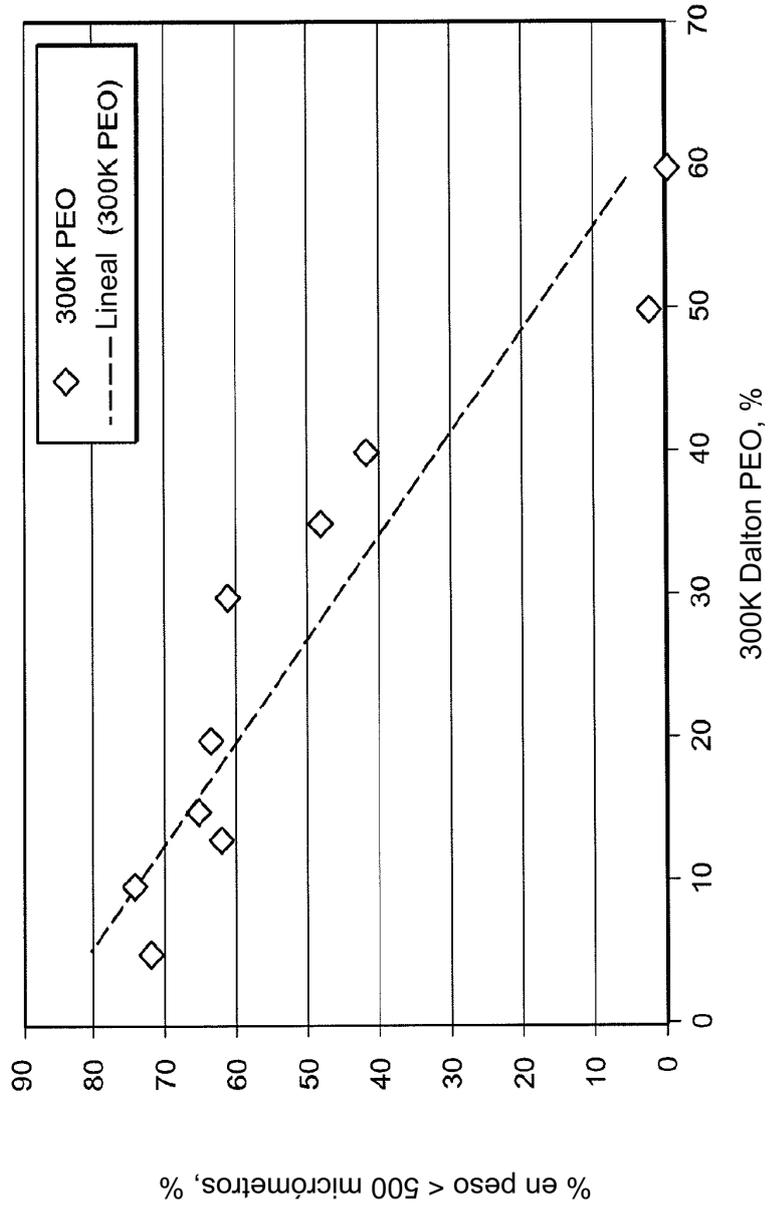


FIG. 5

FIG. 6

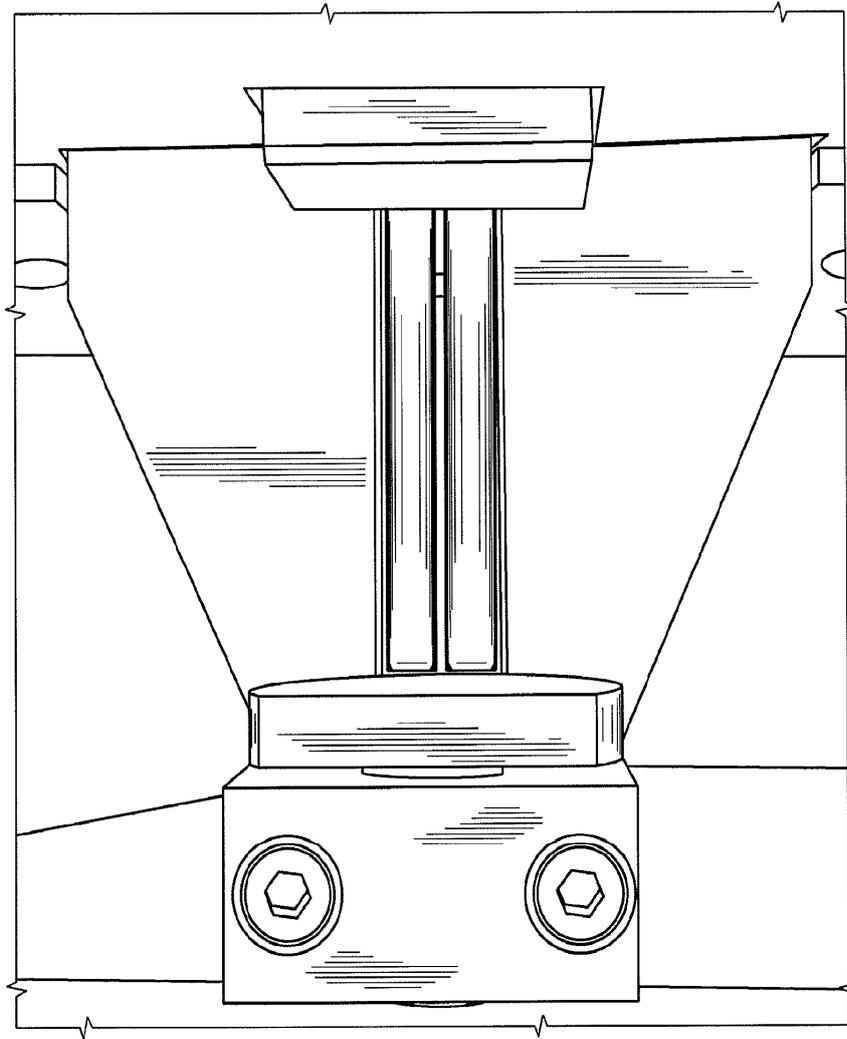


FIG. 7

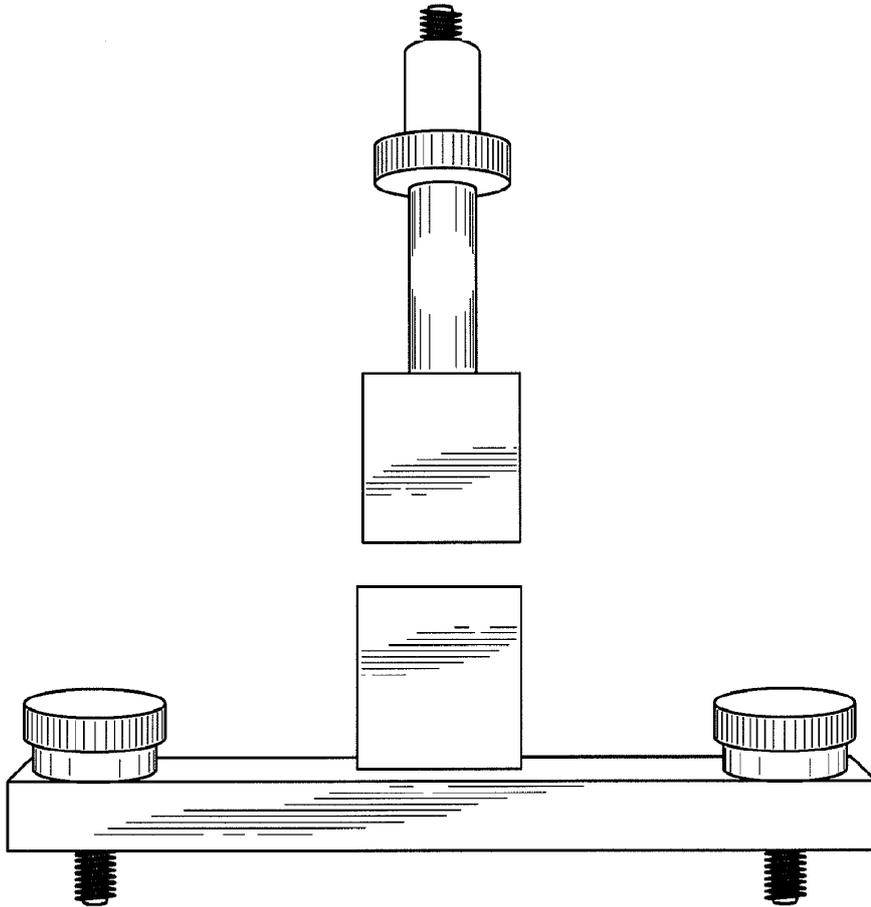


FIG. 8

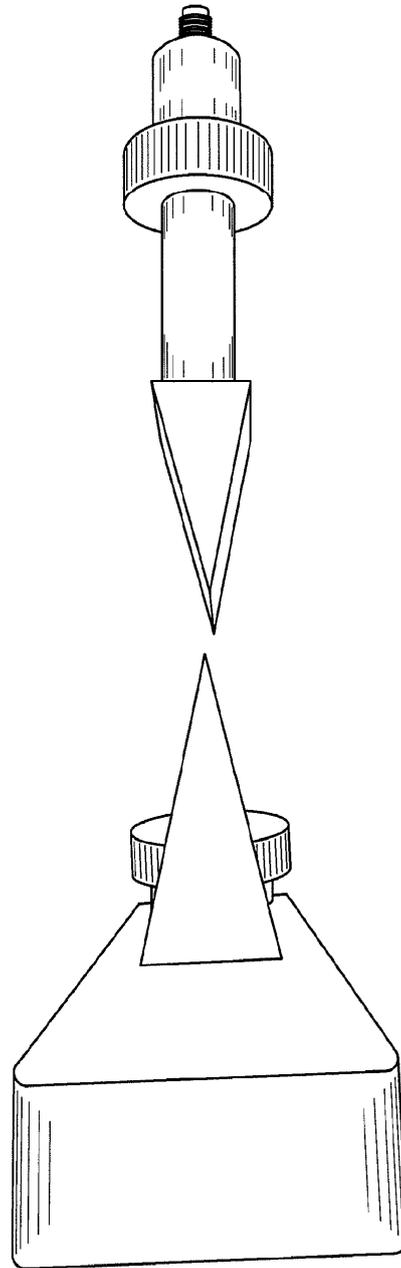


FIG. 9

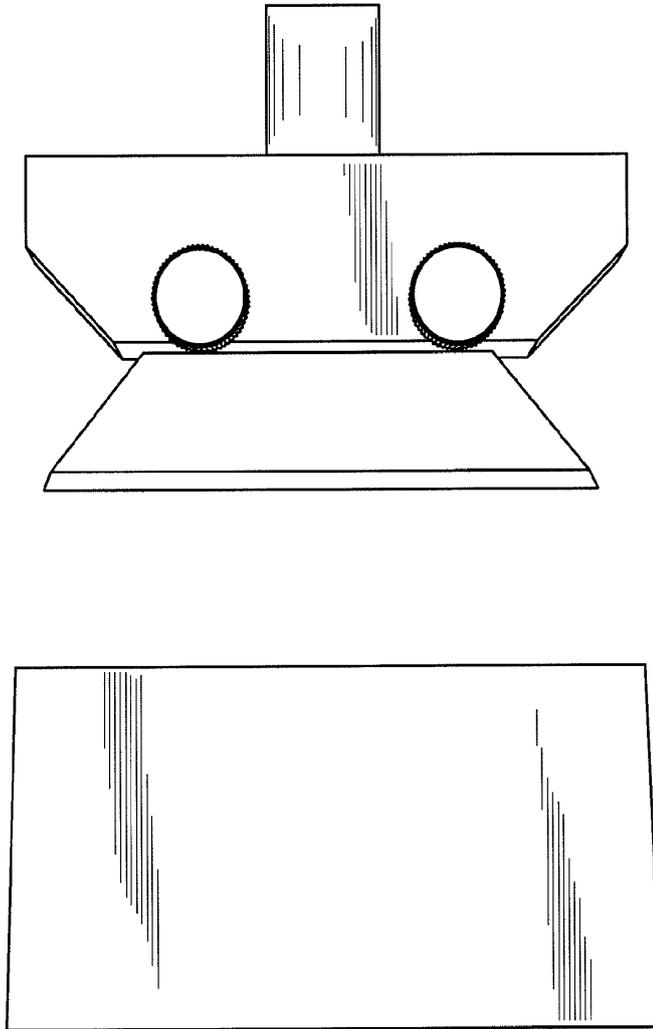


Figura 10A

Fuerza de Corte - Cuchilla de Afeitar											
Repetición	Nombre muestra										
	Roxicodona 15 mg	PMRSIR 5 mg ADF	PMRS IR 30 mg ADF	PMRS ER 10 mgADF	PMRS ER 80 mg ADF	Opana ER 5 mg	Opana ER 40 mg	Oxicontina 10 mg	Oxicontina 40 mg	Oxicontina 60 mg	Oxicontina 80 mg
1	12	37	41	77	90	133	118	59	37	46	46
2	9	44	46	79	86	135	120	50	52	47	49
3	11	43	54	85	87	133	136	42	40	45	52
4	10	40	49	64	86	119	127	42	44	43	46
5	10	49	46	85	76	133	138	43	43	44	53
6	12	59	50	83	90	131	129	44	43	45	45
7	10	42	36	80	93	129	141	47	44	46	45
8	11	38	44	79	81	127	142	46	39	45	48
9	11	36	54	82	89	116	135	40	44	42	48
10	10	51	49	81	89	117	125	41	43	53	47
Mínimo	9	36	36	64	76	116	118	40	37	42	45
Máximo	12	59	54	85	93	135	142	59	52	53	53
Promedio	10	44	47	79	87	127	131	45	43	46	48
% de RSD	9,3	16,5	11,9	7,7	5,7	5,7	6,6	12,2	9,4	6,9	5,7

Figura 10B

Fuerza de Corte - Conjunto de Cuña de Fractura											
Repetición	Nombre muestra										Oxicontina 80 mg
	Roxicodona 15 mg	PMRSIR 5 mg ADF	PMRSIR 30 mg ADF	PMRS ER 10 mg ADF	PMRS ER 80 mg ADF	Opana ER 5 mg	Opana ER 40 mg	Oxicontina 10 mg	Oxicontina 40 mg	Oxicontina 60 mg	
1	18	60	59	110	127	156	132	144	92	108	97
2	21	66	64	109	114	156	142	153	94	103	97
3	22	66	68	115	108	155	143	156	85	104	99
4	18	72	63	110	124	145	138	157	92	102	96
5	18	65	64	104	112	161	142	160	98	111	91
6	19	67	63	105	110	151	137	154	92	107	97
7	20	68	62	110	113	156	143	154	100	100	90
8	19	74	62	96	112	158	144	140	95	104	92
9	16	69	64	101	118	163	150	148	93	102	91
10	20	64	64	92	108	158	144	127	91	104	98
Mínimo	16	60	59	92	108	145	132	127	85	100	90
Máximo	22	74	68	115	127	163	150	160	100	111	99
Promedio	19	67	63	105	115	156	141	149	93	104	95
% de RSD	9,0	6,1	3,6	6,7	5,7	3,3	3,5	6,6	4,4	3,2	3,4

Figura 11A

		Análisis de tamaño de partícula- TE96										
Localización	Repetición	Nombre muestra										
		Roxicodona 15 mg	PMRS IR 30 mg ADF	PMRS ER 10 mg ADF	PMRS ER 80 mg ADF	Opana ER 5 mg	Opana ER 40 mg	Oxicantina 10 mg	Oxicantina 40 mg	Oxicantina 60 mg	Oxicantina 80 mg	
Cazoleta (<500 µm) %	1	80,684	10,491	5,116	7,283	-1,728	3,479	23,075	11,918	21,636	25,919	
	2	80,408	7,367	5,430	9,525	8,614	3,376	6,997	13,963	18,173	24,828	
	3	76,990	16,391	-5,914	7,401	0,000	3,320	18,485	23,140	17,785	23,150	
	Mínimo	76,990	7,367	-5,914	7,283	-1,728	3,320	6,997	11,918	17,785	23,150	
	Máximo	80,684	16,391	5,430	9,525	8,614	3,479	23,075	23,140	21,636	25,919	
	Promedio	79,361	11,416	1,544	8,070	2,295	3,392	16,185	16,340	19,198	24,632	
	% de RSD	2,593	52,436	418,385	15,633	241,364	2,375	51,168	36,578	11,043	5,662	
Reticula 35 (≥500 µm) %	1	19,316	89,509	94,884	92,717	101,728	96,521	76,925	88,082	78,364	74,081	
	2	19,592	92,633	94,570	90,475	91,386	96,624	93,003	86,037	81,827	75,172	
	3	23,010	83,609	105,914	92,599	100,000	96,680	81,515	76,860	82,215	76,850	
	Mínimo	19,316	83,609	94,570	90,475	91,386	96,521	76,925	76,860	78,364	74,081	
	Máximo	23,010	92,384	105,914	92,717	101,728	96,680	93,003	88,082	82,215	76,850	
	Promedio	20,639	88,584	98,456	91,930	97,705	96,608	83,815	83,660	80,802	75,368	
	% de RSD	9,970	12,054	6,562	1,372	5,670	0,083	9,881	7,144	2,624	1,851	

Figura 11B

Análisis de Tamaño de Partícula - Dispositivo de Trituración Mr. Coffee												
Localización	Repetición	Nombre muestra										
		Roxicodona 15 mg	PMRSIR 5 mg ADF	PMRS IR 30 mg ADF	PMRS ER 10 mg ADF	PMRS ER 80 mg ADF	Opana ER 5 mg	Opana ER 40 mg	Oxicantina 10 mg	Oxicantina 40 mg	Oxicantina 60 mg	Oxicantina 80 mg
Cazoleta (<500µm) %	1	89,619	39,831	43,776	16,536	21,551	15,289	3,092	19,223	38,264	40,970	44,932
	2	93,162	34,900	47,189	17,891	26,499	11,785	15,311	22,266	41,150	37,439	45,045
	3	89,064	11,813	31,352	5,243	16,439	4,725	14,196	29,219	36,318	47,452	35,878
	Mínimo	89,064	11,813	31,352	5,243	16,439	4,725	3,092	19,223	36,318	37,439	35,878
	Máximo	93,162	39,831	47,189	17,891	26,499	15,289	15,311	29,219	41,150	47,452	45,045
	Promedio	90,615	28,848	40,773	13,223	21,496	10,599	10,867	23,569	38,577	41,954	41,952
% de RSD	2,453	51,849	20,442	52,518	23,401	50,765	62,171	21,739	6,303	12,106	12,538	
Reticula 35 (≥500 µm) %	1	10,381	60,169	56,224	83,464	78,449	84,711	96,908	80,777	61,736	59,030	55,068
	2	6,838	65,100	52,811	82,109	73,501	88,215	84,689	77,734	58,850	62,561	54,955
	3	10,936	88,187	68,648	94,757	83,561	95,275	85,804	70,781	63,682	52,548	64,122
	Mínimo	6,838	60,169	52,811	82,109	73,501	84,711	84,689	70,781	58,850	52,548	54,955
	Máximo	10,936	88,187	68,648	94,757	83,561	95,275	96,908	80,777	63,682	62,561	64,122
	Promedio	9,385	71,152	59,227	86,777	78,504	89,401	89,133	76,431	61,423	58,046	58,048
% de RSD	23,686	21,022	14,072	8,003	6,408	6,019	7,580	6,704	3,959	8,750	9,061	

Figura 12A

Producto	% de pérdida - Trituración	% de pérdida - Separación hasta trituración	% pérdida total
Roxicodona 15 mg - 1	16,52	-21,93	-1,79
Roxicodona 15 mg - 2	12,18	-8,18	4,99
Roxicodona 15 mg - 3	33,74	2,70	35,53

Producto	% de pérdida - Trituración	% de pérdida - Separación hasta trituración	% pérdida total
PMRS IR 5 mg ADF - 1	1,92	9,63	11,37
PMRS IR 5 mg ADF - 2	11,36	-11,45	1,22
PMRS IR 5 mg ADF - 3	0,78	-6,58	-5,75

Producto	% de pérdida - Trituración	% de pérdida - Separación hasta trituración	% pérdida total
PMRS IR 30 mg ADF - 1	-0,33	5,27	4,96
PMRS IR 30 mg ADF - 2	3,59	5,72	9,11
PMRS IR 30 mg ADF - 3	-0,17	20,47	20,33

Producto	% de pérdida - Trituración	% de pérdida - Separación hasta trituración	% pérdida total
PMRS ER 10 mg ADF - 1	1,38	3,46	4,79
PMRS ER 10 mg ADF - 2	5,13	5,76	10,59
PMRS ER 10 mg ADF - 3	4,24	13,55	17,22

Figura 12B

Producto	% de pérdida - Trituración	% de pérdida - Separación hasta trituración	% pérdida total
PMRS ER 80 mg ADF - 1	-0,11	4,42	4,31
PMRS ER 80 mg ADF - 2	0,74	-0,73	0,01
PMRS ER 80 mg ADF - 3	0,99	4,83	5,78

Producto	% de pérdida - Trituración	% de pérdida - Separación hasta trituración	% pérdida total
Opana ER 5 mg - 1	7,03	5,89	12,50
Opana ER 5 mg - 2	15,59	-5,85	10,65
Opana ER 5 mg - 3	9,05	5,30	13,87

Producto	% de pérdida - Trituración	% de pérdida - Separación hasta trituración	% pérdida total
Opana ER 40 mg - 1	9,75	4,54	13,84
Opana ER 40 mg - 2	8,05	2,61	10,45
Opana ER 40 mg - 3	6,91	2,28	9,03

Producto	% de pérdida - Trituración	% de pérdida - Separación hasta trituración	% pérdida total
Oxicontina 10 mg - 1	3,59	-15,55	-11,41
Oxicontina 10 mg - 2	3,62	5,32	8,74
Oxicontina 10 mg - 3	2,81	-6,29	-3,30

Figura 12C

Producto	% de pérdida - Trituración	% de pérdida - Separación hasta trituración	% pérdida total
Oxicantina 40 mg - 1	5,39	4,89	10,01
Oxicantina 40 mg - 2	7,16	1,96	8,98
Oxicantina 40 mg - 3	8,01	-8,78	-0,07
Producto	% de pérdida - Trituración	% de pérdida - Separación hasta trituración	% pérdida total
Oxicantina 60 mg - 1	4,99	-4,67	0,55
Oxicantina 60 mg - 2	5,88	-0,96	4,98
Oxicantina 60 mg - 3	5,09	-1,87	3,31
Producto	% de pérdida - Trituración	% de pérdida - Separación hasta trituración	% pérdida total
Oxicantina 80 mg - 1	8,01	-8,72	-0,01
Oxicantina 80 mg - 2	6,85	-6,64	0,66
Oxicantina 80 mg - 3	5,99	-5,43	0,89

Figura 12D

Producto	% de pérdida - Trituración	% de pérdida - Separación hasta trituración	% pérdida total
Roxicodona 15 mg - 1	27,59	9,64	34,57
Roxicodona 15 mg - 2	19,43	12,40	29,42
Roxicodona 15 mg - 3	12,05	2,71	14,43

Producto	% de pérdida - Trituración	% de pérdida - Separación hasta trituración	% pérdida total
PMRS IR 5 mg ADF - 1	-1,37	-23,09	-24,77
PMRS IR 5 mg ADF - 2	0,11	-1,14	-1,03
PMRS IR 5 mg ADF - 3	-1,53	17,35	16,08

Producto	% de pérdida - Trituración	% de pérdida - Separación hasta trituración	% pérdida total
PMRS IR 30 mg ADF - 1	1,77	-15,06	-13,02
PMRS IR 30 mg ADF - 2	3,34	-9,79	-6,13
PMRS IR 30 mg ADF - 3	3,03	1,91	4,87

Producto	% de pérdida - Trituración	% de pérdida - Separación hasta trituración	% pérdida total
PMRS ER 10 mg ADF - 1	-6,94	1,43	-5,42
PMRS ER 10 mg ADF - 2	1,10	-0,65	0,46
PMRS ER 10 mg ADF - 3	2,03	5,59	7,51

Figura 12E

Producto	% de pérdida - Trituración	% de pérdida - Separación hasta trituración	% pérdida total
PMRS ER 80 mg ADF - 1	0,53	-1,19	-0,66
PMRS ER 80 mg ADF - 2	0,82	-7,15	-6,27
PMRS ER 80 mgADF- 3	1,21	0,88	2,07
Producto	% de pérdida - Trituración	% de pérdida - Separación hasta trituración	% pérdida total
Opana ER 5 mg - 1	3,21	-13,76	-10,11
Opana ER 5 mg - 2	0,38	-2,63	-2,25
Opana ER 5 mg - 3	6,95	-1,69	5,38
Producto	% de pérdida - Trituración	% de pérdida - Separación hasta trituración	% pérdida total
Opana ER 40 mg - 1	1,49	4,09	5,52
Opana ER 40 mg - 2	-0,64	-10,24	-10,95
Opana ER 40 mg - 3	2,75	-9,35	-6,34
Producto	% de pérdida - Trituración	% de pérdida - Separación hasta trituración	% pérdida total
Oxvcontina 10 mg -1	2,26	-2,50	-0,18
Oxicontina 10 mg - 2	-7,47	-6,27	-14,21
Oxicontina 10 mg - 3	4,99	-0,17	4,83

Figura 12F

Producto	% de pérdida - Trituración	% de pérdida - Separación hasta trituración	% pérdida total
Oxicantina 40 mg - 1	9,44	-4,29	5,55
Oxicantina 40 mg - 2	5,45	-5,20	0,53
Oxicantina 40 mg - 3	3,21	-3,61	-0,28

Producto	% de pérdida - Trituración	% de pérdida - Separación hasta trituración	% pérdida total
Oxicantina 60 mg - 1	4,24	3,03	7,14
Oxicantina 60mg - 2	2,56	5,45	7,87
Oxicantina 60 mg - 3	3,57	-5,04	-1,29

Producto	% de pérdida - Trituración	% de pérdida - Separación hasta trituración	% pérdida total
Oxicantina 80 mg - 1	7,57	-5,50	2,49
Oxicantina 80 mg - 2	3,32	-6,40	-2,87
Oxicantina 80 mg - 3	-8,30	10,94	3,55

PMRS IR 30 mg oxycodona HCl (100 mg Peso de Píldora) Resumen de Ensayo									
Muestra	Acetato		Disolución (% disuelto en 45 minutos)*	%LC (Ensayo)	%LC (Pureza)			Colorante	
	Tipo	% p/p			Extracción EtOH	Extracción H ₂ O	% p/p	Color tras Filtración en Nailon en EtOH**	Color tras Filtración en Nailon en H ₂ O**
1	Ninguno	N/A	92	98	61	32	0,1	0	0
2	Calcio	10	84	98	49	28	1,0	0	0
3	Calcio	10	93	97	32	29	4,0	1	5
* Q >70 % (Especificación = Q + 5 % (75 %)) disuelto en 45 minutos									
** Designación de escala de color: 0 = sin color, 5 = oscuro, color significativo									

Figura 13