

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 809 458**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.07.2015 PCT/US2015/039336**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.01.2016 WO16010771**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.07.2015 E 15821947 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.06.2020 EP 3169315**

54 Título: **Forma de dosificación llena de líquido, disuasoria del abuso y de liberación inmediata**

30 Prioridad:

17.07.2014 US 201462025878 P

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

04.03.2021

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.;
KEMENY, STEVEN, F. y
HART, MATTHEW, N.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 809 458 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

Forma de dosificación llena de líquido, disuasoria del abuso y de liberación inmediata

5 **Campo de la tecnología**

La presente divulgación se refiere a una forma de dosificación disuasoria del abuso de liberación inmediata oral, un procedimiento de producción de una cápsula disuasoria del abuso de liberación inmediata oral y una cápsula disuasoria del abuso de liberación inmediata oral para su uso en un método para el tratamiento del dolor. La cápsula
10 contiene polietilenglicol (PEG) para reducir el abuso por vías de administración no oral, p. ej., intranasal y/o intravenosa. La composición de PEG está diseñada para permitir la liberación inmediata del principio activo al mismo tiempo que disuade el abuso y mantiene la estabilidad de la cápsula a temperaturas elevadas.

15 **Antecedentes**

Los fármacos aprobados por la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos) son proporcionados en muchas formas diferentes basadas en el tipo de principio activo, la indicación tratada y la vía preferida de administración. Estas formas incluyen formulaciones enterales (p. ej., comprimidos, cápsulas o píldoras), formulaciones parenterales (p. ej., formulaciones inyectables como intravenosa, subcutánea, intramuscular e
20 intraarticular), formulaciones líquidas (p. ej., elixires), formulaciones liofilizadas y formulaciones tópicas. Una mayoría de los fármacos aprobados por la FDA se encuentran actualmente disponibles en forma enteral, bien en comprimido o bien en cápsula.

Varias formulaciones han sido investigadas para la disuasión del abuso, bien por ingestión oral del fármaco con alcohol, o bien por vías de administración no oral como administración intranasal y/o intravenosa. Por ejemplo, el
25 documento US 2014/0010873 (asignado a Egalet Ltd.) se dirige a una composición farmacéutica disuasoria del abuso que incluye al menos un óxido de polietileno y al menos un plastificante. El óxido de polietileno tiene un peso molecular promedio de al menos 1.000.000 Daltons, y la composición farmacéutica incluye al menos 5 por ciento en p/p del al menos un plastificante. La composición farmacéutica está diseñada para evitar la liberación inmediata de la al menos
30 una sustancia farmacológica activa después de la manipulación física. El documento U.S. 2009/0123386 (asignado a MW Encap Limited) está dirigido a una cápsula disuasoria del abuso que incluye al menos un modificador seleccionado para evitar el abuso. El modificador puede tener un alto punto de fusión o ser insoluble en disolventes acuosos o etanol. Por ejemplo, el excipiente de alto punto de fusión puede ser Poloxamer 188 o PEG 8000. El documento U.S. 2010/0204259 (asignado a Egalet A/S) está dirigido a composiciones farmacéuticas de liberación inmediata que son
35 resistentes al abuso por ingesta de alcohol. La liberación de la sustancia farmacológica de la composición de liberación inmediata disminuye cuando la composición se expone a un medio de disolución que incluye etanol. Las composiciones pueden ser formuladas para incluir al menos un poliglicol y al menos un agente efervescente.

40 **Sumario**

Un primer aspecto de la invención se refiere a una cápsula disuasoria del abuso de liberación inmediata que incluye un principio activo susceptible de abuso, un primer polietilenglicol (PEG) que tiene un peso molecular promedio comprendido entre aproximadamente 30.000 Daltons y aproximadamente 40.000 Daltons; y un segundo PEG que
45 tiene un peso molecular promedio comprendido entre aproximadamente 3000 Daltons y aproximadamente 4000 Daltons. La relación del primer PEG al segundo PEG es inferior a aproximadamente 1:4 p/p.

En algunas realizaciones, el primer PEG y el segundo PEG representan en conjunto al menos aproximadamente 60 % en peso de la cápsula. En algunas realizaciones, el principio activo es bitartrato de hidrocodona. En otras realizaciones, el principio activo es clorhidrato (HCl) de oxycodona. En algunas realizaciones, la cápsula incluye un colorante gris que
50 incluye FD&C azul n.º 1, FD&C amarillo n.º 6 y FD&C rojo n.º 40. En ciertas realizaciones, el colorante reduce el abuso al proporcionar un elemento disuasorio visual contra la inyección. En ciertas realizaciones, aproximadamente el 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 % o aproximadamente 90 % o más del contenido lleno de la cápsula es soluble en agua y/o alcohol, p. ej., etanol. En ciertas realizaciones, la relación del primer PEG al segundo PEG está comprendida entre
55 aproximadamente 1:7 p/p y aproximadamente 1:11 p/p. En algunas realizaciones, el primer PEG tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 35.000 Daltons y el segundo PEG tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 3350 Daltons. En algunas realizaciones, la cápsula incluye al menos aproximadamente 2,5 % en peso del principio activo. La cápsula puede ser preparada llenando el cuerpo de cápsula con una suspensión homogeneizada calentada que incluye el principio activo, el primer PEG y el segundo PEG.

Se describe también en la presente memoria una cápsula disuasoria del abuso de liberación inmediata no reivindicada que incluye un principio activo susceptible de abuso y polietilenglicol con un peso molecular promedio ponderado comprendido entre aproximadamente 6200 Daltons y aproximadamente 7800 Daltons. En ciertos ejemplos no reivindicados, la cápsula incluye al menos aproximadamente 60 % en peso de PEG. En algunos ejemplos no reivindicados, el principio activo es bitartrato de hidrocodona. En otros ejemplos no reivindicados, el principio activo es
65 HCl de oxycodona.

Se describe también en la presente memoria una cápsula disuasoria del abuso de liberación inmediata no reivindicada que incluye un principio activo susceptible de abuso, un primer PEG que tiene un punto de fusión superior o igual a aproximadamente 60 °C, y un segundo PEG que tiene un punto de fusión inferior o igual a aproximadamente 57 °C. El contenido de la cápsula puede ser sólido a 40 °C/75 % de humedad relativa. En algunos ejemplos no reivindicados, al menos el 90 % del principio activo puede ser liberado de la cápsula en un plazo de 30 minutos posteriores a la administración o mediante pruebas de disolución. En otros ejemplos no reivindicados, al menos el 75 % de los principios activos puede ser liberado de la cápsula en un plazo de 45 minutos posteriores a la administración o mediante pruebas de disolución. En algunos ejemplos no reivindicados, el primer PEG y el segundo PEG representan en conjunto al menos aproximadamente 60 % en peso de la cápsula. En ejemplos no reivindicados particulares, el principio activo es bitartrato de hidrocodona. En otros ejemplos no reivindicados, el principio activo es HCl de oxicodona.

Un segundo aspecto de la invención se refiere a un procedimiento de producción de una cápsula disuasoria del abuso de liberación inmediata que incluye al menos un principio activo susceptible de abuso, e incluyendo dicho procedimiento la preparación de una suspensión homogeneizada de el al menos un principio activo susceptible de abuso, un primer PEG que tiene un peso molecular promedio comprendido entre aproximadamente 30.000 Daltons y aproximadamente 40.000 Daltons, y un segundo PEG que tiene un peso molecular promedio comprendido entre aproximadamente 3000 Daltons y aproximadamente 4000 Daltons. El procedimiento incluye además llenar la suspensión homogeneizada en un cuerpo de cápsula para producir una cápsula encapsulada, en el que la relación del primer PEG al segundo PEG es inferior a aproximadamente 1:4 p/p, p. ej., entre aproximadamente 1:7 p/p y aproximadamente 1:11 p/p.

En ciertas realizaciones del procedimiento mencionado anteriormente, el primer PEG y el segundo PEG en conjunto pueden representar al menos aproximadamente 60 % en peso de la cápsula. En realizaciones particulares, el principio activo es bitartrato de hidrocodona. En otras realizaciones, el principio activo es HCl de oxicodona. En ciertas realizaciones, la cápsula se puede formar uniendo un cuerpo de cápsula con una tapa de cápsula.

Un tercer aspecto de la invención se refiere a una cápsula de acuerdo con el primer aspecto para su uso en un método para el tratamiento del dolor, incluyendo el método administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de las cápsulas del primer aspecto.

Breve descripción de los dibujos

Las ventajas anteriores y otras proporcionadas por la presente divulgación se entenderán más completamente a partir de la siguiente descripción de realizaciones a modo de ejemplo cuando se leen junto con los dibujos adjuntos, en los que:

La Figura 1 muestra secciones transversales de una máquina de llenado de cápsulas que incluye el segmento del cuerpo, el disco de tapa, la tolva, la caja de bombeo, el rodillo de la subestación, y los cuerpos de cápsula.

La Figura 2A muestra soluciones de colorante gris antes de su filtrado. La Figura 2B muestra soluciones de colorante gris antes de su filtrado.

La Figura 3 muestra un sumario de un procedimiento de fabricación a modo de ejemplo para formulaciones de la presente divulgación.

La Figura 4 muestra soluciones sin filtrar de las formas de dosificación en etanol de prueba 190 (etanol de 95°) después de agitarse a 250 rpm durante 3 horas.

La Figura 5 muestra soluciones filtradas con jeringa de las formas de dosificación en etanol de prueba 190 (etanol de 95°) después de agitarse a 250 rpm durante 3 horas.

Descripción detallada

El abuso de fármacos con receta, particularmente opioides, es un problema de salud pública grave y creciente. Para abordar esta preocupación, se están desarrollando nuevas formulaciones que contienen propiedades disuasorias del abuso. Las propiedades disuasorias del abuso incluyen propiedades que dificultan la manipulación del producto o hacen que el abuso del producto manipulado sea menos atractivo o gratificante.

Recientemente, la FDA publicó un borrador de directrices para la industria relacionado con las formulaciones que tienen propiedades disuasorias del abuso. Guidance for Industry: Abuse -Deterrent Opioids - Evaluation and Labeling, Departamento de Salud y Servicios Sociales de los Estados Unidos, FDA, CDER, enero de 2013. Estas directrices separan las formulaciones disuasorias del abuso en seis categorías, que incluyen: barreras físicas/químicas, combinaciones de agonista/antagonista, aversión, sistema de administración, profármaco o una combinación de los mencionados anteriormente. Como se describe en la guía de la FDA, las categorías son:

Barreras físicas/químicas - las barreras físicas pueden evitar la masticación, pulverización, corte, rallado, o molienda. Las barreras químicas pueden resistir la extracción del opioide utilizando disolventes comunes como agua, alcohol u otros disolventes orgánicos. Las barreras físicas y químicas pueden cambiar la forma física de un fármaco oral haciéndola menos susceptible de abuso.

5 Combinaciones de agonista/antagonista - Se puede añadir un antagonista opioide para interferir, reducir o vencer la euforia asociada con el abuso. El antagonista puede ser secuestrado y liberado solo después de la manipulación del producto. Por ejemplo, un producto farmacológico puede ser formulado de manera que la sustancia que actúa como antagonista no sea clínicamente activa cuando se deglute el producto, pero se vuelve activa si el producto se tritura e inyecta o inhala.

Aversión - Las sustancias se pueden combinar para producir un efecto desagradable si la forma de dosificación se manipula antes de la ingestión o si se utiliza una dosificación superior a la indicada.

15 Sistema de administración (incluidas formulaciones inyectables en depósito e implantes) - Ciertos diseños de liberación de fármacos o el método de administración de fármacos pueden ofrecer resistencia al abuso. Por ejemplo, una formulación inyectable en depósito de liberación sostenida que se administra por vía intramuscular o un implante subcutáneo puede ser más difícil de manipular.

20 Profármaco - Un profármaco que carece de actividad opioide hasta que se transforma en el tracto gastrointestinal puede no ser atractivo para la inyección intravenosa o las vías intranasales de abuso.

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

25 Un analgésico opioide presentado para el etiquetado de formulación disuasoria del abuso (FDdA) debe mostrar conformidad con una o más de estas categorías. La presente divulgación se refiere a una forma de dosificación disuasoria del abuso para administración oral, que proporciona liberación inmediata de una sustancia farmacéutica activa y se ajusta a una o más de estas categorías. En una realización, la forma de dosificación disuasoria del abuso de la presente divulgación se ajusta a al menos una de las seis categorías de la FDA. En otra realización, la forma de dosificación disuasoria del abuso de la presente divulgación se ajusta a al menos dos de las seis categorías de la FDA. En otra realización, la forma de dosificación disuasoria del abuso de la presente divulgación se ajusta a al menos tres de las seis categorías de la FDA. En otra realización, la forma de dosificación disuasoria del abuso de la presente divulgación se ajusta a al menos cuatro de las seis categorías de la FDA. En otra realización, la forma de dosificación disuasoria del abuso de la presente divulgación se ajusta a al menos cinco de las seis categorías de la FDA.

30 Por ejemplo, una forma de dosificación disuasoria del abuso de la presente divulgación puede reducir el abuso mediante la incorporación de al menos una barrera física. La barrera física está diseñada para evitar el abuso en función de la masticación, pulverización, corte, rallado o molienda. Preferentemente, la barrera física evita o reduce la efectividad de estos métodos. Como se utiliza en la presente memoria, la expresión "disuasoria del abuso" significa que el principio activo no puede separarse fácilmente de la formulación en una forma adecuada contra el abuso por medios tales como, por ejemplo, molienda. La forma disuasoria del abuso de la presente divulgación no puede ser fácilmente molida, extraída o ambas. Las medidas disuasorias del abuso dificultan la transformación de la forma de dosificación en un residuo o extracto para administración no oral, como intranasal o intravenosa.

45 En un primer aspecto de la invención, la presente divulgación se refiere a una cápsula disuasoria del abuso de liberación inmediata oral que incluye un principio activo susceptible de abuso, un primer PEG que tiene un peso molecular promedio comprendido entre aproximadamente 30.000 Daltons y aproximadamente 40.000 Daltons, y un segundo PEG que tiene un peso molecular promedio comprendido entre aproximadamente 3000 Daltons y aproximadamente 4000 Daltons, en el que la relación del primer PEG al segundo PEG es inferior a aproximadamente 1:4 p/p. El % en peso de principio activo en la formulación también puede variar dependiendo del principio activo de la cápsula. En algunas realizaciones, la cápsula incluye al menos aproximadamente 0,1 % en peso, 0,2 % en peso, 0,3 % en peso, 0,4 % en peso, 0,5 % en peso, 0,6 % en peso, 0,7 % en peso, 0,8 % en peso, 0,9 % en peso, 1,0 % en peso, 1,1 % en peso, 1,2 % en peso, 1,3 % en peso, 1,4 % en peso, 1,5 % en peso, 2 % en peso, 2,5 % en peso, 3 % en peso, 4 % en peso, 5 % en peso, 6 % en peso, 7 % en peso, 7,5 % en peso, 8 % en peso, 9 % en peso, 10 % en peso, 11 % en peso, 12 % en peso, 13 % en peso, 14 % en peso, 15 % en peso, 16 % en peso, 17 % en peso, 18 % en peso, 19 % en peso, 20 % en peso, 21 % en peso, 22 % en peso, 23 % en peso, 24 % en peso, 25 % en peso, 26 % en peso, 27 % en peso, 28 % en peso, 29 % en peso, 30 % en peso, 31 % en peso, 32 % en peso, 33 % en peso, 34 % en peso, 35 % en peso, 36 % en peso, 37 % en peso, 38 % en peso, 39 % en peso, 40 % en peso, 41 % en peso, 42 % en peso, 43 % en peso, 44 % en peso, 45 % en peso, 46 % en peso, 47 % en peso, 48 % en peso, 49 % en peso, 50 % en peso, 51 % en peso, 52 % en peso, 53 % en peso, 54 % en peso, 55 % en peso, 56 % en peso, 57 % en peso, 58 % en peso, 59 % en peso, 60 % en peso, 65 % en peso, 69 % en peso, 70 % en peso, 75 % en peso, 80 % en peso, 85 % en peso, 88 % en peso, 90 % en peso, o 95 % en peso del principio activo. Cualquiera de estos valores puede utilizarse para definir un intervalo para el % en peso del principio activo dependiendo de la aplicación. Por ejemplo, la cantidad de principio activo en la cápsula puede variar de aproximadamente 0,10 % en peso a aproximadamente 60 % en peso. Particularmente, la cantidad de principio activo en la cápsula puede variar de aproximadamente 0,1 % en peso a aproximadamente 1,5 % en peso, de

aproximadamente 5 % en peso a aproximadamente 30 % en peso, de aproximadamente 15 % en peso a aproximadamente 20 % en peso, de aproximadamente 15 % en peso a aproximadamente 30 % en peso, de aproximadamente 40 % en peso a aproximadamente 60 % en peso, de aproximadamente 40 % en peso a aproximadamente 50 % en peso, o de aproximadamente 42 % en peso a aproximadamente 46 % en peso.

5 Por ejemplo, la cápsula puede ser una cápsula de 100 mg que incluye aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg o aproximadamente 30 mg de principio activo (p. ej., HCl de oxicodona). En otras realizaciones, la cápsula puede ser una cápsula de 150 mg que incluye aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg o aproximadamente 45 mg de principio activo (p. ej., HCl de oxicodona). En otras realizaciones, la cápsula puede ser una cápsula de 200 mg que incluye aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg o aproximadamente 60 mg de principio activo (p. ej., HCl de oxicodona). En otras realizaciones, la cápsula puede ser una cápsula de 700 mg que incluye aproximadamente 2,5 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 7,5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg o aproximadamente 100 mg de principio activo (p. ej., bitartrato de hidrocodona).

20 Como se utiliza en la presente memoria, el término "activo" o "principio activo" o "principio activo susceptible de abuso" o "IFA" significa cualquier opioide o compuesto relacionado con opioides sujeto a abuso potencial. El principio activo puede incluir, sin limitación, alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bectramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, ciclazocina, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, ketobemidona, levalorfanol, levofenacilmorfano, levorfanol, lofentanil, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopón, morfina, mirofina, nalbulfina, narceína, nicomorfina, norpipanona, opio, oxicodona, papvretum, pentazocina, fenadoxona, fenazocina, fenomorfanol, fenoperidina, piminodina, propiram, propoxifeno, sufentanilo, tilidina, tapentadol y tramadol, y sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el activo puede ser HCl de oxicodona o bitartrato de hidrocodona. En las cápsulas de la presente divulgación, el principio activo no es oximorfona.

En particular, el principio activo puede ser bitartrato de hidrocodona o HCl de oxicodona. La cápsula de la presente divulgación puede ser disuasoria del abuso al incorporar PEG en la cápsula. El PEG puede disuadir el abuso al evitar que se mueva al menos el 50 %, o al menos el 75 %, del peso de la cápsula hasta un tamaño de partícula inferior a 500 µm, tal como después de 30 segundos de molienda a 10.000 rpm. El PEG también puede evitar la extracción del principio activo de la cápsula utilizando un alcohol. Aquellos que consumen en exceso pueden utilizar las características de solubilidad parcial de los excipientes de la cápsula para extraer el principio activo utilizando alcohol y posteriormente quemar el alcohol para formar un residuo más puro que contiene el principio activo. La inclusión de PEG en la formulación puede evitar o reducir la extracción debido a que el PEG puede fundirse y formar una cera antes de que el alcohol pueda evaporarse o vaporarse de forma instantánea por completo, aquel que abusa puede no ser capaz de obtener un residuo que contenga el principio activo. La adición de un colorante a la cápsula también puede dar como resultado una solución coloreada después de la extracción del principio activo, disuadiendo la inyección intravenosa. Al seleccionar el peso molecular promedio apropiado y la cantidad de PEG presente dentro de una cápsula, las características de la cápsula se pueden manipular de una manera para crear una amplia serie de cápsulas disuasorias del abuso que tienen perfiles de liberación inmediata.

La inclusión de PEG en la cápsula puede dar como resultado la incapacidad de la cápsula, p. ej., cápsula, a usar de forma indebida por pulverización e inhalación, pulverización e inyección, o combinaciones de las mismas. Por ejemplo, la cápsula disuasoria del abuso de la presente divulgación puede ser inapropiada para ser pulverizada significativamente por fuerza física o mecánica debido al menos en parte a las características cerosas del PEG.

Uno de los medios más comunes de abuso de un analgésico opioide administrado por vía oral implica la manipulación de la cápsula oral con el fin de causar un suministro rápido al torrente sanguíneo a través de la insuflación nasal. Para que la insuflación se utilice como un medio eficaz de abuso, la cápsula original debe manipularse para disminuir el tamaño de partícula del fármaco ingerido a aproximadamente 500 µm o menos. Es necesario un tamaño de partícula de aproximadamente 500 µm o inferior para que se produzca una absorción intranasal eficaz. Al limitar la cantidad de partículas por debajo de aproximadamente 500 µm que un abusador puede obtener por métodos razonables, uno puede hacer que la insuflación sea ineficaz como medio de abuso. Por consiguiente, una forma de evitar el abuso por insuflación nasal es capturar el principio activo susceptible de abuso en una matriz que es resistente a la descomposición física para producir partículas más pequeñas que aproximadamente 500 µm.

La cápsula de la presente divulgación puede inhibir la manipulación por molienda o pulverización utilizando un equipo común, tal como un molinillo de café. Por ejemplo, la formulación puede disuadir el abuso al limitar el tamaño de partícula al que se puede moler la formulación. La formulación evita que la cápsula, o al menos porciones sustanciales de la cápsula, se muelan en partículas que tienen un tamaño de partícula de aproximadamente 500 µm o menos que

pueden pasar a través de las membranas mucosas de la cavidad nasal. La cápsula también puede limitar significativamente la extracción del principio activo por disolventes comunes (p. ej., agua fría o etanol acuoso destilado) de la formulación. Por ejemplo, la formulación disuade el abuso al limitar la capacidad de las personas a extraer el principio activo de la formulación (ya sea de manera intencionada o no intencionada), de modo que el principio activo no puede concentrarse fácilmente para administración parenteral. La cápsula disuasoria del abuso también puede incluir, pero no requiere, la incorporación de otros elementos disuasorios tales como antagonistas o irritantes.

Por ejemplo, en una realización, la cápsula disuasoria del abuso puede funcionar de la siguiente manera. Si la cápsula es extraída con alcohol o una solución acuosa, el PEG y/o el colorante también se extraerán y no podrán separarse fácilmente del principio activo, evitando la preparación del fármaco puro para administración intravenosa. La extracción con una solución daría como resultado un líquido gris/negro que contiene el PEG, el colorante y el principio activo. La inclusión de PEG en la formulación puede evitar o reducir la extracción debido a que el PEG puede fundirse y formar una cera antes de que el alcohol pueda evaporarse o vaporarse de forma instantánea por completo, aquel que abusa puede no ser capaz de obtener un residuo que contenga el principio activo. Estas propiedades pueden permitir un sistema de administración de fármacos oral que satisfaga al menos una de las categorías de la guía de la FDA (p. ej., "las barreras físicas y químicas pueden cambiar la forma física de un fármaco oral haciéndola menos apta al abuso").

El PEG puede ser capaz de permitir la liberación inmediata del principio activo, proporcionar un elemento disuasorio del abuso y/o asegurar la formación de una forma de dosificación sólida que sea estable a temperaturas elevadas, por ejemplo 40 °C. En algunas realizaciones, el PEG proporciona las tres. La cápsula de la presente divulgación puede lograr las capacidades anteriores utilizando una mezcla de moléculas de PEG de al menos dos pesos moleculares promedio diferentes. Por ejemplo, la cápsula puede incluir un primer PEG que tiene un peso molecular promedio comprendido entre aproximadamente 30.000 Daltons y 40.000 Daltons, y un segundo PEG que tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 3000 Daltons y 4000 Daltons.

En algunas realizaciones, el primer PEG tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 30.000, 30.500, 31.000, 31.500, 32.000, 32.500, 33.000, 33.500, 34.000, 34.500, 35.000, 35.500, 36.000, 36.500, 37.000, 37.500, 38.000, 38.500, 39.000, 39.500 o 40.000 Daltons. Cualquiera de estos valores puede utilizarse para definir un intervalo para el peso molecular promedio del primer PEG. Por ejemplo, el primer PEG puede tener un peso molecular promedio comprendido entre aproximadamente 31.000 Daltons y aproximadamente 39.000 Daltons, entre aproximadamente 32.000 Daltons y aproximadamente 38.000 Daltons, entre aproximadamente 33.000 Daltons y aproximadamente 37.000 Daltons, entre aproximadamente 34.000 Daltons y aproximadamente 36.000 Daltons, entre aproximadamente 30.000 Daltons y aproximadamente 32.000 Daltons, entre aproximadamente 32.000 Daltons y aproximadamente 34.000 Daltons, entre aproximadamente 36.000 Daltons y aproximadamente 38.000 Daltons, o entre aproximadamente 38.000 Daltons y aproximadamente 40.000 Daltons.

En algunos ejemplos no reivindicados, el primer PEG tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 20.000, 21.000, 22.000, 23.000, 24.000, 25.000, 26.000, 27.000, 28.000 o 29.000 Daltons. Cualquiera de estos valores puede utilizarse para definir un intervalo para el peso molecular promedio del primer PEG.

En algunas realizaciones, el segundo PEG puede tener un peso molecular promedio de aproximadamente 3000, 3050, 3100, 3150, 3200, 3250, 3300, 3350, 3400, 3450, 3500, 3550, 3600, 3650, 3700, 3750, 3800, 3850, 3900, 3950 o 4000 Daltons. Cualquiera de estos valores puede utilizarse para definir un intervalo para el peso molecular promedio del segundo PEG. Por ejemplo, el segundo PEG puede tener un peso molecular promedio comprendido entre aproximadamente 3100 Daltons y aproximadamente 3900 Daltons, entre aproximadamente 3200 Daltons y aproximadamente 3800 Daltons, entre aproximadamente 3300 Daltons y aproximadamente 3700 Daltons, entre aproximadamente 3400 Daltons y aproximadamente 3600 Daltons, entre aproximadamente 3000 Daltons y 3200 Daltons, entre aproximadamente 3200 Daltons y aproximadamente 3400 Daltons, entre aproximadamente 3600 Daltons y aproximadamente 3800 Daltons, o entre aproximadamente 3800 Daltons y aproximadamente 4000 Daltons.

En algunas realizaciones, la relación del primer PEG al segundo PEG es de aproximadamente 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17, 1:18, 1:19 o 1:20 p/p. Cualquiera de estos valores se puede utilizar para definir un intervalo para la relación del primer PEG al segundo PEG. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la relación del primer PEG al segundo PEG puede estar comprendida entre aproximadamente 1:2 p/p y aproximadamente 2:1 p/p, entre aproximadamente 1:3 p/p y aproximadamente 1: 1 p/p, entre aproximadamente 1:2 p/p y aproximadamente 1:1 p/p, entre aproximadamente 1:1 p/p y aproximadamente 2:1 p/p, entre aproximadamente 1:1 p/p y aproximadamente 1:10 p/p, entre aproximadamente 1:7 p/p y aproximadamente 1:11 p/p, o entre aproximadamente 1:8 p/p y aproximadamente 1:10 p/p. En otras realizaciones, la relación del primer PEG al segundo PEG puede ser inferior a aproximadamente 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17, 1:18, 1:19 o 1:20. Por ejemplo, una relación de 1:10 es inferior a una relación de 1:9.

En algunos ejemplos no reivindicados, la relación del primer PEG al segundo PEG es de aproximadamente 3:1, 2:1, 1:1, 1:2 o 1:3 p/p. Cualquiera de estos valores se puede utilizar para definir un intervalo para la relación del primer PEG al segundo PEG.

El % en peso total del PEG en la cápsula puede variar dependiendo del principio activo, la estabilidad y el perfil de liberación. En algunas realizaciones, el primer PEG y el segundo PEG representan en conjunto al menos aproximadamente 5 % en peso, 10 % en peso, 15 % en peso, 20 % en peso, 25 % en peso, 30 % en peso, 35 % en peso, 36 % en peso, 37 % en peso, 38 % en peso, 39 % en peso, 40 % en peso, 41 % en peso, 42 % en peso, 43 % en peso, 44 % en peso, 45 % en peso, 46 % en peso, 47 % en peso, 48 % en peso, 49 % en peso, 50 % en peso, 51 % en peso, 52 % en peso, 53 % en peso, 54 % en peso, 55 % en peso, 56 % en peso, 57 % en peso, 58 % en peso, 59 % en peso, 60 % en peso, 61 % en peso, 62 % en peso, 63 % en peso, 64 % en peso, 65 % en peso, 66 % en peso, 67 % en peso, 68 % en peso, 69 % en peso, 69,7 % en peso, 70 % en peso, 71 % en peso, 72 % en peso, 73 % en peso, 74 % en peso, 75 % en peso, 76 % en peso, 77 % en peso, 78 % en peso, 79 % en peso, 80 % en peso, 85 % en peso, 88 % en peso, 90 % en peso o 95 % en peso de la cápsula.

En una realización, la formulación incluye un desintegrante. Un desintegrante promueve la desintegración de la cápsula y la disolución del principio activo, después de la administración y tras el contacto con el agua. El desintegrante puede seleccionarse entre almidón glicolato de sodio, polivinilpirrolidona reticulada (p. ej., crospovidona), carboximetilcelulosa de sodio reticulada (p. ej., croscarmelosa de sodio), bicarbonato de sodio/ácido cítrico, ácido algínico o combinaciones de los mismos. En realizaciones particulares, el desintegrante se selecciona entre almidón glicolato de sodio, crospovidona y croscarmelosa. La cápsula puede contener aproximadamente 1 % en peso, 2 % en peso, 3 % en peso, 4 % en peso, 5 % en peso, 6 % en peso, 7 % en peso, 8 % en peso, 9 % en peso, 10 % en peso, 11 % en peso, 12 % en peso, 13 % en peso, 14 % en peso, 15 % en peso, 16 % en peso, 17 % en peso, 18 % en peso, 19 % en peso o 20 % en peso de desintegrante. Cualquiera de estos valores puede utilizarse para definir un intervalo para el % en peso de desintegrante. Por ejemplo, la cápsula puede contener entre aproximadamente 1,0 % en peso y aproximadamente 20 % en peso de desintegrante. Particularmente, la formulación puede contener entre aproximadamente 1,0 % en peso y aproximadamente 10 % en peso de desintegrante o entre aproximadamente 5 % en peso y aproximadamente 8 % en peso de desintegrante. En ciertas realizaciones, la cápsula incluye 5 % en peso de almidón glicolato de sodio, 8 % en peso de almidón glicolato de sodio, 5 % en peso de crospovidona o 5 % en peso de croscarmelosa de sodio. En otra realización, la cápsula de la presente divulgación excluye un desintegrante.

En algunas realizaciones, la formulación incluye un colorante. Un colorante puede ser útil para disuadir el abuso al desalentar a aquel que abusa de la inyección intravenosa. Por ejemplo, la extracción del colorante junto con el principio activo daría como resultado una solución coloreada que disuadiría a aquel que abusa de la inyección intravenosa. De esta forma, en ciertas realizaciones, el colorante reduce el abuso mediante la extracción e inyección. El colorante puede seleccionarse entre colorantes conocidos adecuados para su uso en formulaciones farmacéuticas o aprobados por la FDA para dicho uso. Por ejemplo, el colorante puede ser FD&C azul n.º 2 o una solución al 50/50 % en peso de FD&C azul n.º 2 en PEG. En otra realización, el colorante puede ser un colorante gris que incluye FD&C azul n.º 1, FD&C amarillo n.º 6 y FD&C rojo n.º 40. El colorante puede estar en una combinación de PEG 3350 al 90 %. En ciertas realizaciones, se pueden utilizar 14 mg de combinación de colorante en cada cápsula o aproximadamente 1,4 mg de colorante concentrado. En ciertas realizaciones, se utiliza un colorante gris ya que es visualmente disuasorio y no transparente. La cápsula puede incluir aproximadamente 0,10 % en peso, 0,20 % en peso, 0,30 % en peso, 0,40 % en peso, 0,50 % en peso, 1 % en peso, 2 % en peso, 3 % en peso, 4 % en peso, 5 % en peso, 6 % en peso, 7 % en peso, 8 % en peso, 9 % en peso, 10 % en peso, 11 % en peso, 12 % en peso, 13 % en peso, 14 % en peso, 15 % en peso, 16 % en peso, 17 % en peso, 18 % en peso, 19 % en peso o 20 % en peso de colorante. Cualquiera de estos valores puede utilizarse para definir un intervalo para el % en peso del colorante. Por ejemplo, la cápsula puede contener entre aproximadamente 0,10 % en peso y aproximadamente 15 % en peso de colorante. Particularmente, la cápsula puede contener entre aproximadamente 0,20 % en peso y aproximadamente 1,5 % en peso de colorante, aproximadamente 0,50 % en peso y aproximadamente 1,0 % en peso de colorante, o aproximadamente 7 a aproximadamente 14 % en peso de colorante. En ciertas realizaciones, la cápsula puede incluir aproximadamente 1 mg, 1,4 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg, 20 mg, 21 mg, 22 mg, 23 mg, 24 mg, 25 mg, 26 mg, 27 mg, 28 mg, 29 mg o 30 mg de colorante. En otra realización, la cápsula de la presente divulgación excluye un colorante.

En algunas realizaciones, la cápsula incluye un primer colorante y un segundo colorante, en la que el primer colorante tiene una alta solubilidad en solución acuosa que es superior a la solubilidad del segundo colorante en solución acuosa. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el primer colorante tiene una solubilidad en solución acuosa de aproximadamente 1 g, 5 g, 10 g, 30 g, 50 g, 100 g o 500 g en 1 l de solución acuosa y el segundo colorante tiene una solubilidad en solución acuosa de aproximadamente 1 mg, 5 mg, 10 mg, 30 mg, 50 mg, 100 mg, 500 mg, 1 g, o 10 g en 1 l de solución acuosa. En algunas realizaciones, el segundo colorante tiene una alta solubilidad en solución no acuosa que es superior a la solubilidad del primer colorante en solución no acuosa. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el primer colorante tiene una solubilidad en solución no acuosa de aproximadamente 1 mg, 5 mg, 10 mg, 30 mg, 50 mg, 100 mg, 500 mg, 1 g o 10 g en 1 l de solución no acuosa y el segundo colorante tiene una solubilidad en solución no acuosa de aproximadamente 1 g, 5 g, 10 g, 30 g, 50 g, 100 g o 500 g en 1 l de solución no acuosa. En algunas realizaciones, el color del primer colorante es sustancialmente el mismo que el color del segundo colorante. En otras realizaciones, el color del primer colorante es sustancialmente diferente del color del segundo colorante. Para los fines de la presente divulgación, se considera que un colorante es soluble en un disolvente si se puede disolver aproximadamente 1 g del colorante en aproximadamente 10-30 ml del disolvente. Por ejemplo, un colorante se considera soluble en agua si se puede disolver aproximadamente 1 g del colorante en 10-30 ml de agua.

En otra realización, la cápsula incluye un conservante o antioxidante. El conservante o antioxidante puede reducir o limitar la degradación o el deterioro de la cápsula disuasoria del abuso. Por ejemplo, los componentes del sistema de administración de fármacos oral (p. ej., principios activos, PEG) pueden experimentar degradación (p. ej., reducción oxidativa, escisión de la cadena) debido a la oxidación. La prevención de la degradación puede ayudar a mantener las propiedades disuasorias del abuso de la formulación. Por ejemplo, el peso molecular del PEG en la formulación afecta la resistencia a la molienda, por ejemplo, con un molinillo de café. La adición de un conservante o antioxidante en la formulación que reduce o elimina la degradación del peso molecular del PEG puede ser útil para mantener las propiedades disuasorias del abuso de la cápsula. Además de mantener la disuasión del abuso, la adición de un conservante o antioxidante en la cápsula puede ser necesaria para evitar la degradación prematura del principio activo durante la vida útil de la cápsula.

El conservante o antioxidante puede seleccionarse entre conservantes o antioxidantes conocidos por un experto en la materia para su uso en formulaciones farmacéuticas, tal como un ácido cítrico, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), ácido eritórbito, ácido hipofosforoso, ácido lactobiónico, monoioglicerol, metabisulfito de potasio, galato de propilo, racemetonina, bisulfito de sodio, formaldehído sulfoxilato de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio, tiosulfato de sodio, cloruro estannoso, dióxido de azufre y tocoferoles. La formulación, o cápsula, puede contener entre aproximadamente 0,1 % en peso y aproximadamente 2,0 % en peso, o aproximadamente 0,25 % en peso y aproximadamente 0,75 % en peso de conservante o antioxidante. En otra realización, la cápsula de la presente divulgación excluye un conservante o antioxidante.

En algunas realizaciones, la cápsula incluye uno o más excipientes que forman un gel en presencia de un alcohol. El gelificante/espesante de alcohol reduce o limita el potencial de abuso al evitar la extracción del principio activo de la cápsula. Por ejemplo, cuando se introduce en una solución de alcohol, los componentes de la cápsula (p. ej., principios activos, PEG) pueden quedar atrapados en un gel/líquido viscoso que evita la extracción y la posterior evaporación del alcohol para producir un principio activo puro. En una realización, el agente gelificante/espesante de alcohol no forma un gel en presencia de agua. La cápsula puede contener hasta aproximadamente 1 % en peso, 2 % en peso, 3 % en peso, 4 % en peso, 5 % en peso, 6 % en peso, 7 % en peso, 8 % en peso, 9 % en peso, 10 % en peso, 11 % en peso, 12 % en peso, 13 % en peso, 14 % en peso, 15 % en peso, 16 % en peso, 17 % en peso, 18 % en peso, 19 % en peso, 20 % en peso, 21 % en peso, 22 % en peso, 23 % en peso, 24 % en peso, 25 % en peso, 26 % en peso, 27 % en peso, 28 % en peso, 29 % en peso, 30 % en peso, 31 % en peso, 32 % en peso, 33 % en peso, 34 % en peso, 35 % en peso, 36 % en peso, 37 % en peso, 38 % en peso, 39 % en peso o aproximadamente 40 % en peso de agente gelificante/espesante de alcohol. Estos valores pueden utilizarse para definir un intervalo, tal como de aproximadamente 0,1 % en peso a aproximadamente 40 % en peso de agente gelificante/espesante de alcohol. En otra realización, la cápsula de la presente divulgación no contiene un agente gelificante/espesante de alcohol.

El agente gelificante/espesante de alcohol puede ser un agente gelificante o espesante conocido por un experto en la materia para su uso en formulaciones farmacéuticas, tales como acacia, ácido alginico, bentonita, acetato de calcio, carbómeros, carboximetilcelulosa, etilcelulosa, gelatina, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, silicato de aluminio y magnesio, metilcelulosa, poloxámeros, poli(alcohol vinílico), acetato de polivinilo, polivinilpirrolidona, alginato de sodio, derivados de sorbitol, tragacanto o goma xantano.

La cápsula puede incluir adicionalmente al menos un aditivo seleccionado independientemente entre tensioactivos, agentes de carga, lubricantes, aromatizantes o una combinación de los mismos.

La cápsula disuasoria del abuso de la presente divulgación es capaz de una liberación inmediata del principio activo. La cápsula puede fabricarse para proporcionar una composición que presente un perfil de liberación inmediata de al menos un principio activo. Como se utiliza en la presente memoria, "liberación inmediata" se refiere a una cápsula que libera el principio activo o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, p. ej., HCl de oxicodona o bitartrato de hidrocodona, sustancialmente por completo en el tracto gastrointestinal del usuario en un periodo de menos de una hora, y a menudo menos de aproximadamente 45 minutos o 30 minutos desde que se produce la ingestión. En una realización, la cantidad de principio activo liberada de la cápsula, p. ej., HCl de oxicodona o bitartrato de hidrocodona, por exposición al agua desaireada en un plazo de 45 minutos es superior o igual al 75 %. En otra realización, la cantidad de principio activo liberada de la cápsula, p. ej., bitartrato de hidrocodona, por exposición a una solución de ácido clorhídrico 0,1 N en un plazo de 30 minutos es superior o igual al 90 %. En otra realización, la cantidad de principio activo liberada de la cápsula, p. ej., HCl de oxicodona, en un plazo de 45 minutos es superior o igual al 75 %.

En una realización, la cápsula de la presente divulgación libera más de o igual a aproximadamente 75 % del principio activo en un plazo de 45 minutos posteriores a la administración o mediante pruebas de disolución. Particularmente, la cápsula libera más de o igual a aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 % o aproximadamente 95 % del principio activo en un plazo de 45 minutos posteriores a la administración o mediante pruebas de disolución.

En otras realizaciones, la cápsula de la presente divulgación libera más de o igual a aproximadamente 90 % del principio activo en un plazo de 30 minutos posteriores a la administración o mediante pruebas de disolución. Particularmente, la cápsula libera más de o igual a aproximadamente 92 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 96 % o aproximadamente 98 % del principio activo en un plazo de 30 minutos posteriores a la

administración o mediante pruebas de disolución.

En la presente memoria también se describe una forma de dosificación disuasoria del abuso de liberación inmediata oral no reivindicada que incluye un principio activo susceptible de abuso y PEG con un peso molecular promedio ponderado comprendido entre aproximadamente 6200 Daltons y aproximadamente 7800 Daltons. En un ejemplo no reivindicado, las formas de dosificación que contienen un peso molecular promedio de PEG en este intervalo particular tienen varias características deseables que incluyen la liberación inmediata del principio activo, estabilidad en condiciones de alta temperatura (p. ej., 40 °C con 75 % de humedad relativa), viscosidad relativamente baja a temperaturas elevadas (p. ej., una viscosidad inferior o igual a 2000 cP a 75 °C), y/o un tamaño de partícula relativamente alto después de la molienda (p. ej., superior o igual al 50 % de las partículas que tienen un diámetro superior o igual a 500 µm después de la molienda, como durante 30 segundos a 10.000 rpm). Las formas de dosificación que incluyen PEG con un peso molecular promedio comprendido entre aproximadamente 6200 Daltons y aproximadamente 7800 Daltons se pueden preparar combinando dos o más PEGs con diferentes pesos moleculares. Por ejemplo, cualquiera de los PEG descritos en la presente memoria (p. ej., PEG 3350 y PEG 35000) se pueden combinar para preparar una forma de dosificación que incluye PEG con un intervalo de peso molecular promedio comprendido entre aproximadamente 6200 Daltons y aproximadamente 7800 Daltons.

En ejemplos no reivindicados particulares, la forma de dosificación incluye PEG, o dos o más PEGs, con un peso molecular promedio de aproximadamente 5000, 5015, 5100, 5200, 5300, 5400, 5500, 5600, 5700, 5800, 5900, 6000, 6100, 6200, 6300, 6400, 6500, 6515, 6600, 6700, 6800, 6900, 7000, 7100, 7200, 7300, 7400, 7500, 7600, 7700, 7800, 7900, 8000, 8100, 8200, 8300, 8400, 8500, 8600 8700, 8800, 8900, 9000, 9100, 9200, 9300, 9400, 9500, 9600, 9700, 9800, 9900, 10.000, 10.100, 10.200, 10.300, 10.400, 10.500, 10.600, 10.700, 10.800, 10.900, 11.000, 11.100, 11.200, 11.300, 11.400, 11.500, 11.600, 11.675 u 11.700 Daltons. Cualquiera de estos valores puede utilizarse para definir un intervalo de pesos moleculares promedio para PEG o PEGs, dependiendo de la aplicación. Por ejemplo, en algunos ejemplos no reivindicados, la forma de dosificación incluye PEG, o PEGs, con un peso molecular promedio entre aproximadamente 6200 Daltons y aproximadamente 6515 Daltons, entre aproximadamente 6515 Daltons y aproximadamente 6800 Daltons, o entre aproximadamente 6200 Daltons y aproximadamente 6800 Daltons.

En algunas realizaciones, la presente divulgación se refiere a una cápsula disuasoria del abuso de liberación inmediata oral que incluye un principio activo susceptible de abuso, un primer PEG puede tener un punto de fusión superior o igual a aproximadamente 60 °C, y un segundo PEG puede tener un punto de fusión inferior o igual a aproximadamente 57 °C. La cápsula puede ser un sólido a 40 °C/75 % de humedad relativa, y al menos 90 % del principio activo se puede liberar de la cápsula en un plazo de 30 minutos posteriores a la administración o mediante pruebas de disolución. La cápsula puede ser un sólido a 40 °C/75 % de humedad relativa, y al menos 75 % del principio activo se puede liberar de la cápsula en un plazo de 45 minutos posteriores a la administración o mediante pruebas de disolución.

El punto de fusión del PEG puede estar positivamente correlacionado con el peso molecular, es decir, los PEGs de mayor peso molecular tienen puntos de fusión más altos. Por ejemplo, los PEGs con un peso molecular promedio de hasta 400 Daltons pueden considerarse líquidos no volátiles a temperatura ambiente. PEG 600, por ejemplo, tiene un intervalo de fusión de aproximadamente 17 a 22 °C, y puede ser líquido a temperatura ambiente pero ceroso a temperaturas más bajas. Los PEGs con un peso molecular promedio de 800 a 2000 Daltons pueden considerarse materiales cerosos a temperatura ambiente con un intervalo de fusión relativamente bajo. Por ejemplo, PEG 1500 tiene un punto de fusión de aproximadamente 42-46 °C. Los PEGs con un peso molecular promedio superior a 3000 pueden considerarse sólidos. Por ejemplo, PEG 3350 tiene un punto de fusión de aproximadamente 53-57 °C, y PEG 35.000 tiene un punto de fusión de aproximadamente 60-65 °C. Al combinar un PEG con un punto de fusión relativamente bajo (p. ej., PEG 3350) con un PEG con un punto de fusión relativamente alto (p. ej., PEG 35.000) se puede formar una cápsula con varias propiedades deseables, incluida la liberación inmediata de un principio activo, estabilidad a altas temperaturas (p. ej., 40 °C con 75 % de humedad relativa), viscosidad relativamente baja a temperaturas elevadas (p. ej., inferior o igual a 2000 cP a 75 °C), y/o un tamaño de partícula relativamente alto después de la molienda (p. ej., superior o igual al 50 % de las partículas que tienen un diámetro superior o igual a 500 µm) y/o la incorporación de una barrera química que dificulta la separación del principio activo del resto de la formulación.

En algunas realizaciones, la cápsula incluye un primer PEG que tiene una temperatura de fusión superior o igual a aproximadamente 52 °C, 53 °C, 54 °C, 55 °C, 56 °C, 57 °C, 58 °C, 59 °C, 60 °C, 61 °C, 62 °C, 63 °C, 64 °C, 65 °C, 66 °C, 67 °C, 68 °C, 69 °C o 70 °C. Cualquiera de estos valores puede utilizarse para definir un intervalo de temperaturas de fusión para el primer PEG dependiendo de la aplicación. Por ejemplo, la cápsula puede incluir un primer PEG que tiene una temperatura de fusión de aproximadamente 52 °C a aproximadamente 60 °C, de aproximadamente 55 °C a aproximadamente 60 °C, de aproximadamente 53 °C a aproximadamente 57 °C, de aproximadamente 53 °C a aproximadamente 56 °C, de aproximadamente 55 °C a aproximadamente 58 °C, de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 65 °C, o de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 70 °C.

En algunas realizaciones, la cápsula puede incluir un segundo PEG que tiene una temperatura de fusión inferior o igual a aproximadamente 5 °C, 10 °C, 15 °C, 16 °C, 17 °C, 18 °C, 19 °C, 20 °C, 21 °C, 22 °C, 23 °C, 24 °C, 25 °C, 25 °C, 27 °C, 28 °C, 29 °C, 30 °C, 31 °C, 32 °C, 33 °C, 34 °C, 35 °C, 36 °C, 37 °C, 38 °C, 39 °C, 40 °C, 41 °C, 42 °C, 43 °C, 44 °C, 45 °C, 46 °C, 47 °C, 48 °C, 49 °C, 50 °C, 51 °C, 52 °C, 53 °C, 54 °C, 55 °C, 55 °C, 56 °C, o

aproximadamente 57 °C. Cualquiera de estos valores puede utilizarse para definir un intervalo de temperaturas de fusión para el segundo PEG dependiendo de la aplicación. Por ejemplo, la cápsula puede incluir un segundo PEG que tiene una temperatura de fusión de aproximadamente 17 °C a aproximadamente 22 °C, entre aproximadamente 42 °C y aproximadamente 46 °C, entre aproximadamente 53 °C y aproximadamente 57 °C, o entre aproximadamente 42 °C y aproximadamente 57 °C.

En algunas realizaciones, la cápsula incluye un primer PEG y un segundo PEG, en la que el primer PEG y el segundo PEG combinados tienen una temperatura de fusión de aproximadamente 42 °C, 43 °C, 44 °C, 45 °C, 46 °C, 47 °C, 48 °C, 49 °C, 50 °C, 51 °C, 52 °C, 53 °C, 54 °C, 55 °C, 56 °C, 57 °C, 58 °C, 59 °C, 60 °C, 61 °C, 62 °C, 63 °C, 64 °C, 65 °C, 66 °C, 67 °C, 68 °C, 69 °C, 70 °C. Cualquiera de estos valores puede utilizarse para definir un intervalo de temperaturas de fusión para el primer y el segundo PEG combinados dependiendo de la aplicación. Por ejemplo, el primer PEG y el segundo PEG combinados pueden tener una temperatura de fusión comprendida entre aproximadamente 53 °C y aproximadamente 65 °C.

En otras realizaciones, la presente divulgación se refiere a una cápsula disuasoria del abuso de liberación inmediata oral del primer aspecto, que incluye un principio activo susceptible de abuso, un primer PEG que tiene un punto de fusión superior o igual a aproximadamente 60 °C y un segundo PEG que tiene una viscosidad a 100 °C inferior o igual a aproximadamente 110 cSt. La cápsula puede ser un sólido a 40 °C/75 % de humedad relativa, y al menos 75 % del principio activo se puede liberar de la cápsula en un plazo de 45 minutos posteriores a la administración o mediante pruebas de disolución o al menos 90 % del principio activo puede liberarse de la cápsula en un plazo de 30 minutos posteriores a la administración o mediante pruebas de disolución.

En algunas realizaciones, la cápsula incluye un segundo PEG que tiene una viscosidad a 100 °C inferior o igual a aproximadamente 500 cSt, 450 cSt, 400 cSt, 350 cSt, 300 cSt, 250 cSt, 200 cSt, 190 cSt, 180 cSt, 170 cSt, 160 cSt, 158 cSt, 150 cSt, 140 cSt, 130 cSt, 123 cSt, 120 cSt, 110 cSt, 105 cSt, 100 cSt, 99 cSt, 93 cSt, 90 cSt, 87 cSt, 80 cSt, 76 cSt, 75 cSt, 73 cSt, 70 cSt, 67 cSt, 60 cSt, 50 cSt, 49 cSt, 48 cSt, 47 cSt, 46 cSt, 45 cSt, 44 cSt, 43 cSt, 42 cSt, 41 cSt, 40 cSt, 39 cSt, 38 cSt, 37 cSt, 36 cSt, 35 cSt, 34 cSt, 33 cSt, 32 cSt, 31 cSt, 30 cSt, 29 cSt, 28 cSt, 27 cSt, 26 cSt, 25 cSt, 24 cSt, 23 cSt, 22 cSt, 21 cSt, 20 cSt, 19 cSt, 18 cSt, 17 cSt, 16 cSt, 15 cSt, 14 cSt, 13 cSt, 12 cSt, 11 cSt, 10 cSt, 9 cSt, 8 cSt, 7 cSt, 6 cSt, 5 cSt, o aproximadamente 4 cSt. Cualquiera de estos valores puede utilizarse para definir un intervalo de viscosidades para el segundo PEG dependiendo de la aplicación. Por ejemplo, la cápsula puede incluir un segundo PEG que tiene una viscosidad comprendida entre aproximadamente 4,0 cSt y aproximadamente 49,0 cSt, entre aproximadamente 16,0 cSt y aproximadamente 49,0 cSt, entre aproximadamente 25,0 cSt y aproximadamente 32,0 cSt, o entre aproximadamente 76 cSt y aproximadamente 110 cSt.

En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación puede tener una viscosidad a 100 °C de aproximadamente 40 cSt, 41 cSt, 42 cSt, 43 cSt, 44 cSt, 45 cSt, 46 cSt, 47 cSt, 48 cSt, 49 cSt, 50 cSt, 51 cSt, 52 cSt, 53 cSt, 54 cSt, 55 cSt, 56 cSt, 57 cSt, 58 cSt, 59 cSt, 60 cSt, 61 cSt, 62 cSt, 63 cSt, 64 cSt, 65 cSt, 66 cSt, 67 cSt, 68 cSt, 69 cSt, 70 cSt, 71 cSt, 72 cSt, 73 cSt, 74 cSt, 75 cSt, 76 cSt, 77 cSt, 78 cSt, 80 cSt, 90 cSt, 100 cSt, 110 cSt, 120 cSt, 130 cSt, 140 cSt, 150 cSt, 158 cSt, 160 cSt, 170 cSt, 180 cSt, 190 cSt, 200 cSt, 250 cSt, 300 cSt, 350 cSt, 400 cSt, 450 cSt, 500 cSt, 600 cSt, 700 cSt, 800 cSt, 900 cSt, 1000 cSt, 1100 cSt, 1200 cSt, 1300 cSt, 1400 cSt, 1500 cSt, 1600 cSt, 1700 cSt, 1800 cSt, 1900 cSt, o aproximadamente 2000 cSt. Cualquiera de estos valores puede utilizarse para definir un intervalo de viscosidades para la formulación de la presente divulgación dependiendo de la aplicación. Por ejemplo, la formulación de la presente divulgación puede tener una viscosidad comprendida entre aproximadamente 500 cSt y aproximadamente 2000 cSt, o entre aproximadamente 800 cSt y aproximadamente 1900 cSt. En algunas realizaciones, la formulación o cápsula puede ser un sólido a temperatura ambiente y/o a 100 °C y no tiene una viscosidad medible.

En un segundo aspecto de la invención, la presente divulgación se refiere a un procedimiento de producción de una cápsula disuasoria del abuso de liberación inmediata oral del primer aspecto, incluyendo dicho procedimiento la preparación de una suspensión homogeneizada de al menos un principio activo susceptible de abuso, un primer PEG y un segundo PEG, en el que el primer PEG tiene un peso molecular promedio comprendido entre aproximadamente 30.000 Daltons y aproximadamente 40.000 Daltons, el segundo PEG tiene un peso molecular promedio comprendido entre aproximadamente 3000 Daltons y aproximadamente 4000 Daltons, y la relación del primer PEG al segundo PEG puede ser inferior a aproximadamente 1:4 p/p. El procedimiento incluye además distribuir o llenar una suspensión homogeneizada en un cuerpo de cápsula para producir la cápsula. En algunas realizaciones, la cápsula se puede formar uniendo un cuerpo de cápsula con una tapa de cápsula. El primer PEG y el segundo PEG en conjunto pueden representar cualquier % en peso de la cápsula como se describe en la presente memoria, por ejemplo al menos aproximadamente 60 % en peso de la cápsula. En algunas realizaciones de los procedimientos descritos en la presente memoria, el principio activo es bitartrato de hidrocodona. En otras realizaciones, el principio activo es HCl de oxicodona.

Las cápsulas disuasorias del abuso de la presente divulgación pueden producirse mediante encapsulación por llenado de líquido. La encapsulación por llenado de líquido es un procedimiento en el cual los ingredientes farmacéuticos activos se suspenden o emulsionan en una matriz portadora y se llenan en cápsulas. Las cápsulas generalmente están fabricadas de gelatina dura o hidroxipropilmetilcelulosa. Una de las ventajas de esta cápsula es que requiere menos excipientes y etapas de procesamiento que otras cápsulas sólidas comprimidas tradicionales. El IFA de fase sólida

interna (p. ej., HCl deoxicodona o bitartrato de hidrocodona) puede suspenderse en una fase de fluido externo con PEG. Los PEG con pesos moleculares promedio superiores a aproximadamente 1500 Daltons son ideales para cápsulas llenas de líquido ya que son termoplásticos que se funden a temperaturas inferiores al punto de fusión de la cápsula de gelatina dura (<70 °C) y son sólidos a temperatura ambiente. Si el material de relleno es líquido a temperatura ambiente, se puede utilizar un procedimiento de formación de bandas. Este procedimiento añade una banda de gelatina alrededor del punto en el que el cuerpo de cápsula y la tapa se unen para crear un cuerpo de cápsula unificado para evitar fugas. En algunas realizaciones, la formulación de la presente divulgación puede incluir una banda.

En una realización, el procedimiento de llenado de líquido puede comenzar mediante la distribución de excipientes (p. ej., PEG y estabilizadores/conservantes) e IFA de acuerdo con los pesos porcentuales teóricos del peso final de llenado de cápsula. Después de esta etapa, los polvos o copos de PEG y colorantes se funden previamente antes de añadirse a una caldera para mezcla homogeneizadora que puede mantener el PEG por encima de su punto de fusión mediante un revestimiento en la caldera. Cuando el PEG es completamente fluido, el IFA y otros estabilizadores y/o conservantes no fundibles pueden mezclarse para formar una suspensión homogeneizada. Esto puede ocurrir con la ayuda de agitación mecánica por medio de varios brazos de agitación internos. Una vez que se alcanza una suspensión homogeneizada (en algunas realizaciones, las calderas más nuevas se pueden equipar con sondas NIR para indicar cuándo sucede esto), la suspensión se puede bombear a través de mangueras con camisa (para mantener la temperatura interna de la caldera con el fin de evitar la solidificación en la manguera) a una tolva en la máquina de llenado de cápsulas. En la Figura 1 se proporciona una ilustración de una máquina de llenado de cápsulas.

La tolva de llenado de cápsulas también se puede recubrir con camisas para calentar la suspensión con el fin de evitar la solidificación. La máquina de llenado de cápsulas puede contener una tolva separada que los operadores llenan con cápsulas de gelatina dura. La tolva puede alimentar un tambor rectificador que puede alinear todas las cápsulas en la misma dirección. Una vez alineadas, las cápsulas pueden asentarse verticalmente en un disco de tapa que puede permitir la separación del cuerpo y la tapa mediante vacío. Para llenar la cápsula, se puede utilizar una bomba de pistón de desplazamiento positivo para extraer el producto de la tolva con camisa y distribuir la suspensión en el cuerpo de cápsula a través de un conjunto de boquillas intercambiables. El ajuste del peso de llenado se puede lograr variando la carrera del pistón de la bomba. Estos cambios se pueden realizar durante todo el procedimiento debido a frecuentes verificaciones de peso de la cápsula en el procedimiento.

Una vez que se llena el cuerpo de cápsula, el cuerpo y la tapa de la cápsula se pueden unir mediante pasadores de empuje que elevan el cuerpo de cápsula hacia arriba y dentro de la tapa de cápsula, que se mantienen en su lugar por encima del cuerpo de cápsula mediante un bloque de unión. Los pasadores de empuje pueden empujar entonces la cápsula unificada fuera del disco de tapa y descargarla de la máquina. Acto seguido se puede dejar que las cápsulas se enfríen a temperatura ambiente en bandejas y se puede verificar cada peso a través de una máquina de verificación de peso de cápsulas. Después de esto, las cápsulas se pueden colocar a continuación en un tambor de salida final. Las máquinas automáticas de llenado de cápsulas pueden tener la capacidad de producir de 500 a 150.000 cápsulas por hora con un alto grado de precisión.

En algunas realizaciones, la presente divulgación se refiere a una cápsula como se describe en la presente memoria preparada por un procedimiento del segundo aspecto, llenando un cuerpo de cápsula con una suspensión homogeneizada calentada que incluye un principio activo, un primer PEG y un segundo PEG. En algunas realizaciones, la suspensión homogeneizada que incluye un principio activo, un primer PEG y un segundo PEG se funde a una temperatura de aproximadamente 42 °C, 43 °C, 44 °C, 45 °C, 46 °C, 47 °C, 48 °C, 49 °C, 50 °C, 51 °C, 52 °C, 53 °C, 54 °C, 55 °C, 56 °C, 57 °C, 58 °C, 59 °C, 60 °C, 61 °C, 62 °C, 63 °C, 64 °C, 65 °C, 66 °C, 67 °C, 68 °C, 69 °C, 70 °C, 71 °C, 72 °C, 73 °C, 74 °C o 75 °C. Cualquiera de estos valores puede utilizarse para definir un intervalo de temperaturas de fusión para la suspensión homogeneizada. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la suspensión homogeneizada tiene una temperatura de fusión comprendida entre aproximadamente 53 °C y aproximadamente 65 °C. En realizaciones particulares, la suspensión homogeneizada que incluye un principio activo, un primer PEG y un segundo PEG se funde a temperaturas inferiores a 77 °C, es decir, el punto de fusión de la cápsula de gelatina dura.

En un tercer aspecto de la invención, la presente divulgación se refiere a una cápsula, para su uso en un método para el tratamiento del dolor, incluyendo el método administrar a un individuo en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de la cápsula del primer aspecto como se describe en la presente memoria. En algunas realizaciones, la cápsula se puede utilizar en un método para la gestión del dolor moderado a intenso cuando el uso de un analgésico opioide es apropiado. En algunas realizaciones, la cápsula puede proporcionar un inicio rápido de analgesia para su uso en un método para el tratamiento del dolor moderado a intenso. En algunas realizaciones, la cápsula, p. ej., una cápsula de gelatina dura, se puede administrar por vía oral cada 4-6 horas según sea necesario.

Es más, cuando una cantidad, concentración u otro valor o parámetro se da como un intervalo, intervalo preferido o una lista de valores preferibles superiores y valores preferibles inferiores, debe entenderse que se desvelan 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 desvelan por separado. Cuando se enumera en la presente memoria un intervalo de valores numéricos, salvo que se indique lo contrario, el intervalo tiene por objeto incluir los puntos extremos 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 mencionados al definir un intervalo.

5 La presente invención se define además en los siguientes Ejemplos. Debe entenderse que estos Ejemplos, aunque indican realizaciones preferidas de la invención, se dan solo a modo de ilustración.

Ejemplos

Ejemplo comparativo 1

10 Las pruebas iniciales y los experimentos de evaluación para la cápsula llena de líquido con FDdA de liberación inmediata se basaron en suspender un IFA en PEG y llenarlo hasta su peso en una cápsula de gelatina dura que luego se solidifica en una cera a temperatura ambiente. Algunos de estos experimentos utilizaron acetaminofén (APAP) como un fármaco marcador en lugar de narcóticos C-II. El HCl de oxicodona y APAP son solubles en agua reaireada. 15 La monografía de la USP (Farmacopea de Estados Unidos) para comprimidos de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén agrupados especifica un 80 % (Q) + 10 % de liberación de ambos fármacos en 30 minutos en HCl 0,1 N, lo que indica que ambos son capaces de liberación inmediata. Como resultado, se esperaba que APAP fuera una alternativa viable para la experimentación.

20 Se preparó una formulación que contenía 30 mg de APAP y una relación 50:50 de PEG 3350:1500 g/mol y 0,50 % de colorante FD&C en cápsulas opacas blancas de tamaño 3. Se evaluaron tres pesos de llenado de cápsulas: 100 mg, 150 mg y 200 mg. Estas formulaciones se probaron para su disolución. Los criterios de la USP para la liberación inmediata de HCl de oxicodona son 500 ml de agua purificada como medio, Q = 70 % a los 45 minutos, Especificación = 75 % (Q+5 %), aparato 2 (paletas), 50 rpm. Se demostró que todos los pesos de las cápsulas se liberaron 25 inmediatamente, con formulaciones de 150 mg y 200 mg liberándose por completo a los 20 minutos. Se preferiría un llenado de cápsula de 100 mg para disminuir los costos de material. La Tabla 1 a continuación enumera los datos de disociación de cápsulas de tamaño 3 que contienen 30 mg de APAP, una relación 50:50 de PEG 3350:1500 g/mol y 0,5 % de colorante FD&C.

30

Tabla 1

Lote	Llenado de cápsula	20 minutos	Promedio	45 minutos	Promedio
18-1	100 mg	78,18	78,07	86,25	86,19
18-2		78,66		88,23	
18-3		77,37		84,11	
Lote	Llenado de cápsula	20 minutos	Promedio	45 minutos	Promedio
19-1	150 mg	92,76	95,48	96,95	95,17
19-2		98,55		100,69	
19-3		95,13		87,86	
Lote	Llenado de cápsula	20 minutos	Promedio	45 minutos	Promedio
20-1	200 mg	92,74	91,82	96,68	96,59
20-2		88,16		96,59	
20-3		94,57		96,50	

Estas formas de dosificación contienen colorantes FD&C solubles en agua y etanol, p. ej., colorante FD&C al 0,5 %, para disuadir la extracción del IFA y la inyección intravenosa de la solución. Se requeriría una mayor representación de la solución farmacológica para separar el IFA puro del PEG y de los colorantes FD&C.

35

El PEG 1450 (calidad NF disponible en Dow Chemical Company) se puede utilizar en lugar del PEG 1500 en las formas de dosificación de HCl de oxicodona. Las formas de dosificación adicionales de HCl de oxicodona se muestran en la Tabla 2 a continuación. Se puede utilizar ácido cítrico al 1 % en las formas de dosificación como estabilizador del IFA.

40

Tabla 2

Dosificación	HCl de oxicodona (mg)	PEG 3350 (mg)	PEG 1450 (mg)	Colorante FD&C (mg)	Ácido cítrico (mg)	Llenado de cápsula total (mg o %)
5	5	44,25	44,25	0,5	1	100
15	15	34,25	34,25	0,5	1	100
30	30	19,25	19,25	0,5	1	100

(continuación)

Dosificación	HCl de oxycodona (%)	PEG 3350 (%)	PEG 1450 (%)	Colorante FD&C (%)	Ácido cítrico (%)	Llenado de cápsula total (mg o %)
5	5	41-47	41-47	0,25-0,75	0,5-2	100
15	15	31-37	31-37	0,25-0,75	0,5-2	100
30	30	16-22	16-22	0,25-0,75	0,5-2	100

Ejemplo comparativo 2 - Cápsulas de llenado de líquido con FDdA de liberación inmediata que incluyen PEG 35000

5 Se evaluó la tasa de disolución, las propiedades de FDdA y las temperaturas de fusión de las formulaciones con cápsulas de llenado líquido de HCl de oxycodona con FDdA de liberación inmediata adicionales que contienen cantidades variables de PEG 1450 y PEG 35000. El acetaminofén (APAP) se utilizó como fármaco marcador para HCl de oxycodona. Las formulaciones se muestran en la Tabla 3 a continuación. La cantidad diana de APAP fue de 30 mg por cápsula, y el peso de llenado diana fue de 100 mg (lote número 92) o 200 mg (lote número 93-94). Las cápsulas contenían 30 % p/p (lote número 92) o 15 % p/p (lote número 93-94) de APAP. Se utilizaron cápsulas de gelatina dura opacas de tamaño 3.

10 La disolución se probó utilizando los siguientes criterios: Q = no menos del 70 % disuelto a los 45 minutos, y la especificación = Q+5 % (75 %) disuelto a los 45 minutos. Como se muestra en la Tabla 3, la disolución promedio para las tres formulaciones varió de 87 % a 98 %. Por consiguiente, todas las formulaciones cumplieron la especificación de al menos 75 % de disolución a los 45 minutos.

15 Tal y como se ha mencionado anteriormente, en general se acepta que cualquier partícula superior a 500 µm de diámetro no puede ser absorbida suficientemente por los vasos sanguíneos en la mucosa nasal. De esta forma, en una realización, se considera una formulación para disuadir el abuso intranasal si ≥ 75 % de las partículas son ≥ 500 µm de diámetro después de la molienda. Como se muestra en la Tabla 3, el porcentaje de partículas ≥ 500 µm de diámetro después de la molienda varió de 90 % a 92 %. De esta forma, todas las formulaciones de oxycodona cumplieron con la norma de ≥ 75 % de las partículas que tenían ≥ 500 µm de diámetro después de la molienda.

20 **Tabla 3: Disolución y tamaño de partícula después de la molienda para formulaciones de HCl de oxycodona que incluyen PEG 35000 y PEG 1450.**

Lote número	Excipientes			Disolución		Molienda/Tamaño de partícula	
	% de PEG 35000	% de PEG 1450	% de llenado total	% a los 45 min**	Promedio	% ≥ 500 µm	% < 500 µm
92-1	100	0	70	100	87	92	8
92-2				83			
92-3				77			
93-1	82	18	85	91	90	91	9
93-2				90			
93-3				88			
94-1	59	41	85	98	98	90	10
94-2				99			
94-3				95			

25 Las formulaciones de HCl de oxycodona también se analizaron para determinar la temperatura de fusión. Las cápsulas se mantuvieron a 40 °C/75 % de humedad relativa durante 72 horas. Como se muestra en la Tabla 4 a continuación, las formulaciones con lote número 92 y 93 que contenían 100 % y 82 % de PEG 35000, respectivamente, eran sólidas en estas condiciones, mientras que la formulación con lote número 94 que contenía 59 % de PEG 35000 tenía un relleno mucho más blando.

30 **Tabla 4: Estudio de fusión de formulaciones de HCl de oxycodona.**

Lote número	% de PEG 1450	% de PEG 35000	% de llenado total	Designación*	Observaciones
92	0	100	70	1	Sin evidencia de masa fundida
93	18	82	85	1	Sin evidencia de masa fundida
94	41	59		2	Relleno mucho más blando

*- 1 (uno) = Sólido, 5 (cinco) = Líquido espeso

La disolución, el tamaño de partícula después de la molienda y la extracción de color de dos formulaciones adicionales de HCl de oxycodona (lote número 11 y 12) que contenían porcentajes variables de PEG 35000 y PEG 1450 se determinaron como se ha descrito anteriormente. Las formulaciones también contenían 1 % de ácido cítrico y 14 % de colorante gris. Ambas formulaciones utilizaron una cápsula de gelatina dura opaca de tamaño 3 con un peso de llenado diana de 100 mg. APAP se utilizó como fármaco marcador para HCl de oxycodona. La cantidad diana de APAP fue de 5 mg (5 % p/p) para el lote número 11 y 30 mg (30 % p/p) para el lote número 12. Para la disolución, Q = no menos del 70 % disuelto a los 45 minutos, y la especificación = Q+5 % (75 %) disuelto a los 45 minutos. Como referencia, un tamaño de partícula aceptable después de la molienda es ≥ 75 % de partículas ≥ 500 μm de diámetro. Como referencia, una designación de escala de color aceptable después de la extracción del colorante es ≥ 4 en una escala de 1 a 5, siendo 5 el nivel más alto de color.

Como se muestra en la Tabla 5 a continuación, ambas formulaciones de HCl de oxycodona cumplieron los criterios para la tasa de disolución, el tamaño de partícula después de la molienda y la extracción de color.

15 **Tabla 5: Disolución, tamaño de partícula después de la molienda y extracción de color de formulaciones de HCl de oxycodona que contienen PEG 35000 y PEG 1450.**

Formulaciones de HCl de oxycodona									
Lote número	Excipientes					Disolución	Molienda/Tamaño de partícula		Extracción
	% de PEG 35000	% de PEG 1450	% de ácido cítrico	% de colorante gris	% de llenado total	Prom. % a los 45 min	% ≥ 500 μm	% < 500 μm	Designación de escala de color
11-1	48	32	1	14	95	106	90	10	5
11-2									
11-3									
12-1	33	22	1	14	70	96	89	11	5
12-2									
12-3									

En una realización, las cápsulas de llenado de fusión en caliente son suficientemente viscosas a temperaturas elevadas para permitir el flujo del llenado hacia las cápsulas. Por consiguiente, se evaluaron formulaciones adicionales de HCl de oxycodona que contenían PEG 35000 y PEG 3350 o PEG 1450 midiendo la viscosidad a 75 °C a 50 rpm. Las formulaciones se pesaron de acuerdo con el % en peso total de un lote de 15 g. Cada formulación se vertió en un crisol de prueba de viscosidad y se colocó en un baño de agua a 80 °C para fundirse. Una vez que se fundieron por completo, las formulaciones se mezclaron utilizando una espátula de acero inoxidable y se transfirieron a un viscosímetro Brookfield DV-II+ Pro (VIS29 NCD: después del uso) utilizando un husillo: S27 (adaptador de muestra pequeña). El viscosímetro estaba equipado con una plataforma de crisol con camisa de agua. Una vez que la temperatura de fusión alcanzó 75 °C, se tomó una lectura de viscosidad en centipoise (cP). Basándose en las especificaciones del fabricante, una viscosidad aceptable para los fines de este estudio es ≤ 1000 cP. También se determinó el tamaño de partícula después de la molienda y la estabilidad a 40 °C/75 % de humedad relativa (HR). Para el análisis de molienda, se consideró que un tamaño de partícula aceptable después de la molienda era ≥ 75 % de partículas ≥ 500 μm de diámetro. Todas las formulaciones fueron cápsulas de gelatina dura opacas de tamaño 3.

Como se muestra en la Tabla 6 a continuación, el lote número 100 que contenía 11 % de PEG 35000 y 44 % de PEG 1450 tenía una viscosidad de 1288 cP a 75 °C/50 rpm, por encima de la especificación del fabricante de ≤ 1000 cP. Por consiguiente, no se midió la viscosidad para las formulaciones que contenían porcentajes más altos de PEG 35000 (es decir, lote número 97-99). Además, el lote número 100 no era suficientemente estable para el almacenamiento, ya que esta formulación era un líquido muy viscoso en las condiciones de prueba de estabilidad de 40 °C/75 % de HR.

Aunque el lote número 101 que contenía 5,5 % de PEG 35000 y 49,5 % de PEG 1450 tenía una viscosidad aceptable (705 cP) a 75 °C/50 rpm, las pruebas de estabilidad revelaron que esta formulación era un líquido muy viscoso a 40 °C/75 % de RH y, de esta manera, no era estable para el almacenamiento. Debido a que las formulaciones que contenían 11 % de PEG 35000 (lote número 100) y 5,5 % de PEG 35000 (lote número 101) no eran suficientemente estables para el almacenamiento, no se determinó la estabilidad del lote número 103 que contenía 7,7 % de PEG 35000.

Tabla 6: Tamaño de partícula, viscosidad, y estabilidad para formulaciones de HCl de oxicodona que contienen PEG 35000.

Lote	Excipientes										Molienda/Tamaño de partícula	Viscosidad (cP)	Estabilidad a 40 °C/75 % de HR
	% de PEG 35000	% de PEG 3350	% de PEG 1450	Relación peg	% de colorante gris	% de IFA	Peso diana de la cápsula (mg)	% ≥ 500 µm ***	% < 500 µm				
97	27,5		27,4	50:50				83,0	17,0	NA	Cera ablandada, no líquida		
98	22		33	40:60	14	30	100	91,4	8,6	NA	Cera ablandada, no líquida		
99	16,5	0	38,5	30:70				90,1	9,9	NA	Semisólido		
100	11		44	20:80				95,7	4,3	1288	Líquido muy viscoso		
101	5,5		49,5	10:90				99,6	0,4	705	Líquido muy viscoso		
103	7,7		69,3	10:90	7	15	200	NA	NA	298	NA		

Ejemplo 2a - Cápsulas de llenado líquido con FdDA de liberación inmediata que incluyen PEG 35000 y PEG 3350

5 También se evaluaron las formulaciones que contenían PEG 35000 y PEG 3350 utilizando el procedimiento del Ejemplo comparativo 2. Como se muestra en la Tabla 6a a continuación, la formulación que contiene 6,97 % de PEG 35000 y 62,7 % de PEG 3350 (lote número 104) y la formulación que contiene 7,7 % de PEG 35000 y 69,3 % de PEG 3350 (lote número 105) cumplieron con todos los criterios para el tamaño de partícula después de la molienda, viscosidad y estabilidad.

Tabla 6a: Tamaño de partícula, viscosidad, y estabilidad para formulaciones de HCl de oxicodona que contienen PEG 35000.

Lote	Excipientes							Molienda/Tamaño de partícula		Viscosidad (cP)	Estabilidad a 40 °C/75 % de HR
	% de PEG 35000	% de PEG 3350	% de PEG 1450	Relación peg	% de colorante gris	% de IFA	Peso diana de la cápsula (mg)	% ≥ 500 μm ***	% < 500 μm		
102	5,5	49,5		10:90	14	30	100	78,8	21,2	1045	Cera ablandada, no líquida
104	6,97	62,7	0	10:90	9,33	20	150	79,9	20,1	745	Cera ablandada, no líquida
105	7,7	69,3		10:90	7	15	200	77,5	22,5	620	Cera ablandada, no líquida
106	15,4	61,6		20:80	7	15	200	85,1	14,9	1375	NA

Ejemplo 3 - Evaluación de colorantes

Se evaluaron numerosos colorantes por su potencial para disuadir el abuso intravenoso. Concentraciones variables de FD&C azul n.º 2, verde (FD&C azul n.º 2 y FD&C amarillo n.º 5), FD&C amarillo n.º 5, FD&C rojo n.º 40, y colorante gris (FD&C azul n.º 1, FD&C amarillo n.º 6, FD&C rojo n.º 40) fueron evaluadas disolviéndolas en una solución de agua purificada al 5 % y con etanol al 95 % (prueba 190 (95°)) y pasando la solución a través de un filtro de jeringa. Después de filtrar la jeringa, las soluciones de colorante fueron evaluadas visualmente por la intensidad del color y clasificadas en una escala de 0 a 5, con 0 que indica que no hay color y 5 que indica color significativo oscuro. Como se muestra en la Tabla 7 a continuación, los colorantes azules y verdes presentaban la mayor intensidad de color en bajas concentraciones, p. ej., 0,25 % p/p. Las soluciones de colorante gris antes y después de la filtración se muestran en las Figuras 2A y 2B, respectivamente. El colorante gris era particularmente llamativo y menos atractivo. Una designación de escala de color aceptable después de la extracción del colorante es ≥ 4 en una escala de 1 a 5, siendo 5 el nivel más alto de color.

Tabla 7: Evaluación de varios colorantes a concentraciones variables en alcohol de prueba 190 (95°)

Lote	Color del colorante	Colorante (% p/p)	Colorante (mg)	Color número*
66	Azul	0,25	1,75	4
67	Azul	0,50	3,50	5
68	Azul	0,75	5,25	5
69	Azul	1,00	7,00	5
70	Verde	0,25	1,75	4
71	Verde	0,50	3,50	4
72	Verde	0,75	5,25	4
73	Verde	1,00	7,00	4
74	Amarillo	0,25	1,75	3
75	Amarillo	0,50	3,50	4
76	Amarillo	0,75	5,25	5
77	Amarillo	1,00	7,00	5
78	Rojo	0,11	0,75	2
79	Rojo	0,21	1,50	3
80	Rojo	0,43	3,00	4
81	Rojo	0,63	4,44	5
82	Gris	0,25	1,75	2
83	Gris	0,50	3,50	2
84	Gris	0,75	5,25	4
85	Gris	1,00	7,00	4
86	Gris	2,00	14,00	5

En una realización, el colorante puede ser gris. El gris puede ser elegido ya que es más oscuro que los otros y puede ser efectivo en una concentración relativa más baja. El colorante gris puede permitir la forma más disuasoria visualmente con la menor cantidad de colorante presente en la formulación.

Ejemplo 4 - Cápsulas llenadas de líquido de HCl de oxycodona con FDdA de liberación inmediata

Aquellos que consumen en exceso los productos opiáceos suelen adulterar el producto para promover una liberación más rápida del principio activo. Los productos pueden ser masticados e ingeridos, triturados e inhalados, o extraídos en agua o alcohol (ya sea triturados o intactos) para producir una solución que puede utilizarse para administración intravenosa o secarse para insuflación de un producto purificado. La adulteración de los productos puede permitir una administración más rápida del activo que la que se puede lograr mediante la ingestión del producto intacto. Este rápido inicio, y alta exposición se asocia con la euforia, efectos placenteros de la toma de fármacos, y un mayor potencial de abuso.

Las actuales formulaciones disuasorias del abuso tienen limitaciones. La insuflación es una vía común de abuso de los productos de HCl de oxycodona. Para que sea atractivo para la insuflación, la trituración de un producto debe producir partículas de menos de 500 μm para permitir la absorción del principio activo a través de la mucosa nasal. Por lo tanto, se pueden preparar formulaciones disuasorias del abuso para desalentar la trituración o la rotura de los comprimidos para obtener partículas de menos de 500 μm . Los métodos de prueba que utilizan platinas planas para triturar el producto como criterio de disuasión del abuso no son significativos. Todos los productos farmacológicos narcóticos C-II sometidos a ensayo pueden cortarse con una superficie bordeada (p. ej., tijeras o una cuchilla de afeitar) y por lo tanto pueden ser objeto de abuso, con fuerzas que son sustancialmente inferiores a las que se han notificado mediante la prueba de resistencia a la rotura o equivalente (p. ej., >500 N). El aplanamiento de los comprimidos utilizando fuerzas superiores a 500 N (con las definiciones tradicionales de "fuerza de rotura de

comprimidos") no aborda el potencial disuasorio del abuso en los productos farmacológicos narcóticos C-II sometidos a ensayo.

5 La molienda puede ser una mejor evaluación de la resistencia relativa de los productos comercializados respecto al abuso. La formulación de la presente divulgación se compara favorablemente con la de Roxicodona® en lo que respecta a la disminución del porcentaje de partículas producidas después de la molienda que son inferiores a 500 µm. Se obtienen resultados estadísticamente diferentes entre la formulación de la presente divulgación y Roxicodona® en el grado de resistencia a la molienda, con la formulación de la presente divulgación produciendo menos del 50 % de partículas inferiores a 500 µm, comparado con aproximadamente el 77 % de las partículas inferiores a 500 µm para Roxicodona®. La mejor resistencia a la molienda puede deberse a diferencias en los procedimientos de fabricación y/o los excipientes empleados para los dos productos.

15 La formulación de la presente divulgación puede ser resistente al abuso por insuflación nasal o extracción debido a, en parte, la naturaleza cerosa del contenido de la formulación y la solubilidad de los excipientes. Los excipientes pueden ser solubles tanto en agua como en alcohol para crear una formulación que hace que la extracción de HCl de oxicodona del contenido de la formulación, sin extraer también los excipientes, requiera mucho tiempo y sea costosa. Se puede incluir un PEG de alto peso molecular debido a sus propiedades de solubilidad (p. ej., soluble tanto en alcohol como en agua) y su resistencia a la molienda hasta tamaños de partículas de menos de 500 µm. Los PEG de alto peso molecular son menos viscosos a temperaturas de fusión que las moléculas de PEO de cadena larga y son solubles tanto en agua como en alcohol.

25 También se pueden utilizar y elegir colorantes que sean solubles tanto en agua como en alcohol para producir una solución de color oscuro tras la extracción y el filtrado como un elemento disuasorio visual contra el abuso. La formulación puede incluir los siguientes componentes que se enumeran en la Tabla 8 a continuación, incluyendo un número de diferentes colorantes. La Tabla 8 enumera a continuación los componentes junto con la información sobre su solubilidad tomada de las diversas fuentes bibliográficas y probados experimentalmente (p. ej., etanol de prueba 200 (etanol de 100°) y filtrados a través de un filtro de PTFE de 0,45 micrómetros). La extracción del activo a una forma pura puede ser muy difícil utilizando agua o alcohol.

30 **Tabla 8: Solubilidad de los componentes de la formulación de la presente divulgación**

Componentes	Solubilidad en agua	Solubilidad en alcohol (bibliografía)	Solubilidad en alcohol (sometida a ensayo)
HCl de oxicodona	Sí	Sí	Sí
Bitartrato de hidrocodona	Sí	Ligeramente	N/A
Polietilenglicol USP NF	Sí	Sí	N/A
Ácido cítrico anhidro	Sí	Sí	N/A
FD&C azul n.º 1	Sí	Sí	Sí
FD&C amarillo n.º 6	Sí	Sí	Sí
FD&C rojo n.º 40	Sí	Sí	Sí

35 Un comprimido convencional o una cápsula llena de polvo puede ser fácilmente triturado para crear un polvo fino. El material ceroso contenido en las formulaciones de la presente divulgación puede dificultar la manipulación de partículas lo suficientemente pequeñas como para ser absorbidas fácilmente por la mucosa nasal. El material ceroso también puede solidificarse una vez introducido en el ambiente semiacuoso de los conductos nasales, lo que puede dificultar la introducción del HCl de oxicodona o del bitartrato de hidrocodona en el torrente sanguíneo a través de los conductos nasales.

40 Las formulaciones de la presente divulgación pueden contener una o más de las siguientes barreras contra el abuso. Insuflación - La formulación puede ser formulada para resistir la molienda a tamaños de partículas inferiores a aproximadamente 500 µm. Extracción y purificación - La formulación puede ser formulada con colorantes solubles en agua y alcohol para crear una solución de color oscuro al momento de la extracción que puede ser visualmente poco atractiva para los usuarios de fármacos intravenosos. Los excipientes solubles en agua y alcohol pueden presentar obstáculos para la purificación del activo. En algunas formulaciones, si el disolvente se vaporiza de forma instantánea o de otra manera se evapora, los excipientes pueden volver a la misma forma de color oscuro cerosa como antes de ser introducidos en el disolvente. Vaporización - La formulación puede contener un activo, como HCl de oxicodona, que puede degradarse a temperaturas cercanas a las de vaporización. Masticación - Puesto que la formulación es una formulación de liberación inmediata, no se espera que al triturar o cortar la forma de dosificación se produzca una liberación especialmente rápida del fármaco para producir un "subidón eufórico".

50 La Tabla 9 enumera a continuación formulaciones a modo de ejemplo para las cápsulas de formulación disuasoria del abuso con HCl de oxicodona.

Tabla 9: Composición cuantitativa de cápsulas con FDdA de HCl de oxycodona

Ingredientes	Cantidad de cápsula (mg)
HCl de oxycodona USP IFA	5-30
Polietilenglicol 3350	100-150
Polietilenglicol 35.000	5-25
Ácido cítrico anhidro	1-2
Combinación de colorante	
FD&C rojo n.º 40 (DB-175000)	0,5-1,0
FD&C amarillo n.º 6 (DB-175000)	0,3-0,6
FD&C azul n.º 1 (DB-175000)	0,1-0,3
Polietilenglicol 3350 (DB-175000)	10-15
Gelatina (cápsula)	
Peso de llenado total por cápsula	100-200

Las formulaciones de la presente divulgación se fabricaron mediante el siguiente procedimiento a modo de ejemplo. Los componentes de la suspensión de fusión en caliente, que consisten en polietilenglicol 3350, polietilenglicol 35000, combinación de colorante, polvo gris, ácido cítrico y HCl de oxycodona se distribuyeron de acuerdo con las cantidades teóricas de los lotes basadas en los porcentajes de peso de la formulación.

Polietilenglicol 3350, polietilenglicol 35000, combinación de colorante, polvo gris, HCl de oxycodona y ácido cítrico se añadieron a una caldera de 150 litros de Olsa y se calentaron a una temperatura de 70 ± 20 °C. Utilizando el mezclador homogeneizador, las paletas de anclaje externas y las paletas mezcladoras internas, la masa fundida se mezcló entonces hasta ser uniforme.

Antes de transferir la suspensión de fusión en caliente de la caldera a la tolva de la máquina de llenado de cápsulas Shionogi F40, se instaló una bomba de transferencia y tres mangueras con aplicación de calor y se recirculó la masa fundida/suspensión. La mezcla y la recirculación continuaron hasta que se completó el llenado de la cápsula.

El peso de llenado diana de la máquina de llenado de cápsulas Shionogi F40 se fijó con un límite de acción de $\pm 3,5$ % y un límite de control de $\pm 5,0$ % más el peso promedio de la cápsula vacía.

Al principio se tomaron muestras de las cápsulas en proceso, y cada 30 minutos (para el peso promedio de 15 cápsulas llenas). Las cápsulas llenas se colocaban en bandejas de enfriamiento de acero inoxidable y se dejaban curar. Después del curado, la inspección del peso de las cápsulas al 100 % se realizó con una máquina de inspección de peso de cápsulas de Shionogi. En la Figura 3 se muestra un procedimiento de fabricación a modo de ejemplo.

Las formulaciones de la presente divulgación son estables al ser almacenadas a 25, 30, 35, 40 o 45 °C, y a 60 %, 65 %, 70 % o 75 % de humedad relativa, p. ej., 30 °C/65 % de HR o 40 °C/75 % de HR. La formulación de la presente divulgación puede ser estable bajo cualquiera de estas condiciones hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 16, 18, 24, o 36 meses.

Ejemplo 5 - Propiedades disuasorias del abuso de formulaciones de PEG para cápsula llena de líquido de liberación inmediata

En una realización, hay al menos tres factores determinantes que consideran un producto farmacológico de liberación inmediata "disuasorio del abuso", a saber, la resistencia a la molienda, pureza tras la extracción, y evaluación visual tras la extracción. El corte de la cápsula puede realizarse con el fin de aumentar el área superficial del producto antes de ingerirlo, en un esfuerzo por aumentar la tasa de disolución en el tracto digestivo. El corte también puede utilizarse para aumentar la eficiencia de la molienda o la extracción. El corte solo, sin embargo, no es suficiente para hacer que una formulación sea abusiva. La molienda de la cápsula se puede realizar con el fin de disminuir el tamaño de las partículas del producto de manera más eficiente que cortarla en un esfuerzo por insuflar (inhalar) su liberación inmediata en los vasos sanguíneos de los conductos nasales. Una herramienta de fácil acceso que se utiliza para moler es un molinillo de café disponible comercialmente. En una realización, un producto farmacológico se considera disuasorio del abuso si el % de material en la cubeta (≤ 500 μm) es ≤ 50 %. Una cápsula que, cuando se muele, produce ≤ 50 % del material en una base por cápsula disponible para la insuflación nasal (≤ 500 μm) se considera disuasoria del abuso. El fin de este estudio fue determinar el potencial de molienda de diferentes cápsulas de HCl de oxycodona. El análisis de textura es la prueba mecánica de los productos farmacéuticos para medir sus propiedades físicas. El molino de cuchillas GRINDOMIX GM200 (TE96) de Retsch se utilizó para imitar un molinillo de café disponible comercialmente (Mr. Coffee) con el fin de moler los productos farmacológicos en un tamaño de partícula adecuado para el abuso intranasal (insuflación). El análisis del tamaño de las partículas se realizó utilizando un tamizador sónico ATM L3P (TE47), utilizando un tamiz de tamaño de partículas de 500 micrómetros (μm) (malla 35). Para los fines de este estudio, cualquier partícula de menos de 500 μm de diámetro se considera adecuada para el abuso intranasal. En general se acepta que cualquier partícula superior a 500 μm de diámetro no puede ser absorbida suficientemente por los vasos sanguíneos en los conductos nasales.

El molino de cuchillas GRINDOMIX GM200 de Retsch utiliza una unión de cuchilla circular que imita los molinillos de café disponibles comercialmente. El GM200 tiene una velocidad máxima de 10.000 revoluciones por minuto (rpm), mientras que los molinillos de café disponibles comercialmente tienen una velocidad máxima de aproximadamente 20.000 rpm (un incremento aproximado del doble de velocidad cuando se compara el GM200 con un molinillo de Mr. Coffee). Sin embargo, el incremento aproximado del doble del diámetro de la cuchilla (118 mm contra 60 mm, al comparar el GM200 con un molinillo de Mr. Coffee, respectivamente) compensa la disminución aproximada del doble de la velocidad máxima a través de la relación inversamente proporcional de las dos variables. Es más, el par de torsión proporcionado por el GM200 es significativamente más alto que el par de torsión proporcionado por un molinillo de Mr. Coffee (0,860 Nm (metros Newton) del GM200 contra 0,062 Nm del molinillo de Mr. Coffee, respectivamente), que además ilustra la capacidad (o la falta de ella) del molinillo de Mr. Coffee para modificar los productos farmacológicos en un tamaño de partícula adecuado para el abuso intranasal. El estudio evaluó la diferencia en el tamaño de las partículas de varias formulaciones diferentes de HCl de oxicodona después de la modificación (molienda) por el GM200.

Parte experimental: Las muestras analizadas se formulan de acuerdo con la Tabla 9. Se utilizó el siguiente equipo de prueba: Molino de cuchillas GRINDOMIX GM200 (TE96) de Retsch, tamizador sónico ATM L3P (TE47), y un tamiz de 500 µm (malla 35). Se utilizaron las siguientes condiciones de prueba: Velocidad de análisis: 10.000 rpm; Tiempo de análisis: 30 segundos; Tamaño del tamiz: 500 µm (malla 35); Tiempo de análisis: 1 minuto (sin impulsos). Cada muestra se preparó por triplicado (N=3).

La muestra compuesta fue transferida a un platillo para pesaje tarado y se registró el peso de la muestra. Se utilizó la siguiente ecuación para calcular el % de pérdida de la muestra:

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

Se registró el peso del tamiz de malla 35 y de la cubeta de muestras. El aparato de prueba se montó con el tamiz de malla 35 sobre la cubeta de muestras. La muestra compuesta fue transferida al aparato de prueba y analizada utilizando los siguientes parámetros: 1 minuto de tiempo de análisis y sin impulsos. Se pesó el tamiz de malla 35 y la cubeta de muestras. El % de material restante en el tamiz de malla 35 ($\geq 500 \mu\text{m}$) y en la cubeta de muestras ($\leq 500 \mu\text{m}$) se calculó utilizando la siguiente ecuación:

$$\text{Porcentaje en tamiz (\%)} = \frac{\text{Peso de la muestra en el tamiz (mg)}}{\text{Peso total de la muestra en el tamiz (mg)}} \times 100$$

La Tabla 10 muestra a continuación el tamaño de las partículas después de la molienda para las formulaciones de HCl de oxicodona sometidas a ensayo. Durante las pruebas, se observó mediante observación visual que la porción de cápsula de la cápsula de todos los lotes evaluados no se modificaba significativamente por TE96, y que la mayor parte de la porción de cápsula permanecía en el tamiz de malla 35 ($\geq 500 \mu\text{m}$). El análisis de la molienda/tamaño de las partículas para este protocolo se basa en las diferencias de peso, que, cuando se tiene en cuenta la porción de cápsula, puede sesgar los resultados hacia una mayor proporción de partículas $\geq 500 \mu\text{m}$.

Con el fin de confirmar el tamaño de las partículas de las cápsulas modificadas por TE96, tres cápsulas vacías de tamaño 3 (N=1) fueron molidas y analizadas. La Tabla 11 muestra que para las cápsulas de tamaño 3, el 99 % de las partículas en peso eran $\geq 500 \mu\text{m}$. Se realizaron cálculos adicionales que compensaban el porcentaje de cápsulas \geq o $< 500 \mu\text{m}$. Estos cálculos eliminaron el peso promedio de las cápsulas de la muestra analizada restándole el peso $\geq 500 \mu\text{m}$ y el peso $< 500 \mu\text{m}$. Los resultados ajustados al peso de la cápsula se muestran en la Tabla 12.

Tabla 10: Tamaño de las partículas después de la molienda de las cápsulas de HCl de oxicodona antes de ajustar el peso de la cápsula. El porcentaje de DTR es el porcentaje de desviación típica relativa

Ubicación	Replicado	Presente divulgación 5 mg	Presente divulgación 15 mg	Presente divulgación 30 mg
Malla 35 ($\geq 500 \mu\text{m}$) %	1	73,2	73,8	79,0
	2	75,9	82,2	79,2
	3	72,7	78,5	77,7
	Mínimo	72,7	73,8	77,7
	Máximo	75,9	82,2	79,2
	Promedio	74,0	78,1	78,7
	% de DTR	2,3	5,4	1,0

(continuación)

Ubicación	Replicado	Presente divulgación 5 mg	Presente divulgación 15 mg	Presente divulgación 30 mg
Cubeta (<500 µm) %	1	26,8	26,2	21,0
	2	24,1	17,8	20,8
	3	27,3	21,5	22,3
	Mínimo	24,1	17,8	20,8
	Máximo	27,3	26,2	22,3
	Promedio	26,0	21,9	21,3
	% de DTR	6,6	19,3	3,8

Tabla 11: Tamaño de las partículas de cápsulas de tamaño 3 vacías después de la molienda

Producto	Peso inicial (mg)	Después de la molienda	% de pérdida en la molienda	Calcular tara de malla 35 (g)	Calcular tara de cubeta (g)	Después de la malla 35 (g)	Después de la cubeta (g)	Malla 35 (≥ 500 µm) %	Cubeta (<500 µm) %
Cápsulas de tamaño 3	143,8	144,5	-0,5	40,8367	4,4111	40,9724	4,4124	99,1	0,9

5 Como se muestra en la Tabla 12, después de ajustar la porción de cápsula, el porcentaje promedio de partículas ≥ 500 µm después de la molienda para las cápsulas de HCl de oxycodona variaba de 62,3 % a 68,2 %. Con fines comparativos, aproximadamente el 20 % de las partículas en peso de una formulación de Roxicodona® de liberación inmediata (LI) fue ≥ 500 µm después del mismo procedimiento de molienda.

10 **Tabla 12: Tamaño de las partículas después de la molienda de las formas de dosificación de HCl de oxycodona, ajustadas al peso de la cápsula. El % de DTR es el porcentaje de desviación típica relativa.**

Ubicación	Replicado	Presente divulgación 5 mg	Presente divulgación 15 mg	Presente divulgación 30 mg
Malla 35 (≥ 500 µm) %	1	60,9	60,8	67,4
	2	63,6	72,8	69,0
	3	56,3	68,0	66,9
	Mínimo	56,3	60,8	66,9
	Máximo	63,6	72,8	69,0
	Promedio	62,3	66,8	68,2
	% de DTR	6,1	9,0	1,7
Cubeta (<500 µm) %	1	39,1	39,2	32,6
	2	36,4	27,2	31,0
	3	43,7	32,0	33,1
	Mínimo	36,4	27,2	31,0
	Máximo	43,7	39,2	33,1
	Promedio	39,7	32,8	32,2
	% de DTR	9,3	18,4	3,5

15 La Tabla 13 resume los resultados de la molienda y el análisis estadístico del % de material ≤500 µm para los comprimidos de 15 mg de la presente divulgación y los comprimidos de 15 mg de Roxicodona® (Mallinckrodt Pharmaceuticals, Inc.).

15 **Tabla 13: Análisis del tamaño de las partículas de dosificaciones de 15 mg de Roxicodona® y de la presente divulgación**

Resultados de la molienda						
Producto	% de partículas ≤ 500 µm	Promedio	% de DTR	Prueba F	Prueba t	¿Estadísticamente diferentes?
Roxicodona® 15 mg - 1	76	76	1,9	0,672	4,85E-06	Sí
Roxicodona® 15 mg - 2	75					
Roxicodona® 15 mg - 3	78					
Presente divulgación 15 mg -1	43	43	2,4			
Presente divulgación 15 mg -2	42					
Presente divulgación 15 mg -3	44					

Otro método para hacer que un producto farmacológico sea usado de forma indebida consiste en la extracción del principio activo de la forma de dosificación para producir un residuo puro. Este método puede realizarse, y se realiza a menudo, utilizando un alcohol de alta graduación o un medio acuoso. La formulación de la presente divulgación puede ser fácilmente soluble tanto en un medio acuoso como en un medio alcohólico cuando se retira el contenido de la cápsula. Por lo tanto, se evaluaron las técnicas de extracción acuosa y alcohólica. Las soluciones fueron analizadas cualitativamente para el color de la solución después de la filtración, así como cuantitativamente para el % de la declaración de la etiqueta (DE) (con respecto a HCl de oxycodona) de la solución después de la filtración. Adicionalmente, las muestras residuales evaporadas fueron analizadas cualitativamente por el color de los residuos después de la evaporación, así como cuantitativamente para la determinación de la pureza siguiendo los cálculos del % de DE. Los resultados cuantitativos del análisis determinan el % de pureza (con respecto a HCl de oxycodona) de la solución de muestra extraída descrita anteriormente. Un producto farmacológico puede considerarse disuasorio del abuso si el % de pureza del residuo es $\leq 50\%$. En otras realizaciones, inferior o igual a 40 %, 45 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 % o 75 %. Los niveles de pureza del residuo (con respecto al IFA) $\leq 50\%$ pueden inferir para que la carga del excipiente sea superior al nivel de IFA contenido en el residuo. En una realización, esto puede considerarse un elemento disuasorio del abuso en lo que respecta al posible abuso intravenoso de un residuo purificado. Utilizando la funcionalidad del software de análisis de datos de Microsoft Excel y un intervalo de significación del 95 % (valor $p = 0,05$), se analizaron las pruebas F y t para determinar si los productos farmacológicos proporcionan valores del % de pureza estadísticamente diferentes.

Las Tablas 14 y 15 muestran la formulación de los resultados de la presente divulgación en una pureza del 9 % y del 9% con respecto a HCl de oxycodona, en ambientes alcohólicos y acuosos, respectivamente. Se trata de una comparación con 15 mg de Roxicodona®, que tiene una pureza del 68 % y una pureza del 19 % en ambientes alcohólicos y acuosos, respectivamente. Estos datos demuestran que la formulación de la presente divulgación es estadísticamente diferente de la Roxicodona® tanto en los extractos alcohólicos como en los acuosos.

Tabla 14

Resultados del % de pureza - Alcohol						
Producto	% de pureza	Promedio	% de DTR	Prueba F	Prueba t	¿Estadísticamente diferentes?
Roxicodona® 15 mg - 1	66	68	2,5	0,208	5,77E-07	Sí
Roxicodona® 15 mg - 2	69					
Roxicodona® 15 mg - 3	68					
Presente divulgación 15 mg -1	10	9	6,4			
Presente divulgación 15 mg -2	8					
Presente divulgación 15 mg -3	9					

Tabla 15

Resultados del % de pureza - Acuoso						
Producto	% de pureza	Promedio	% de DTR	Prueba F	Prueba t	¿Estadísticamente diferentes?
Roxicodona® 15 mg - 1	20	19	2,6	0,823	1,02E-05	Sí
Roxicodona® 15 mg - 2	19					
Roxicodona® 15 mg - 3	19					
Presente divulgación 15 mg -1	10	9	4,6			
Presente divulgación 15 mg -2	9					
Presente divulgación 15 mg -3	9					

El color es una característica identificativa de los productos farmacológicos comerciales. El color puede aplicarse a la forma de dosificación de dos maneras: colorante o recubrimiento. El alcohol de alta potencia (es decir, \geq prueba 190 (95 %)) es un disolvente de extracción que pueden utilizar los aquellos que consumen en exceso IFAs que son insolubles en agua o con el fin de separar los IFAs de otros excipientes solubles en agua. Los colorantes o recubrimientos pueden utilizarse potencialmente para alterar el aspecto físico de la solución extraída del producto farmacológico (es decir, convertir la solución resultante en un color notable).

Por consiguiente, la inclusión de uno o más colorantes en una formulación farmacológica es un método para disuadir el abuso de una formulación. La decoloración significativa de un producto de extracción de una formulación objeto de abuso puede disuadir a un posible consumidor de utilizarlo (p. ej., inyectarse o ingerir) el producto de extracción.

Se realizó un estudio para investigar el efecto de los colorantes en las formulaciones de la presente divulgación. Se inspeccionaron visualmente los productos de extracción de las formulaciones completas para determinar la disuasión del abuso después de la extracción del alcohol. Se añadieron cápsulas a un frasco que contenía etanol de prueba 190 (95°) y se agitaron a 250 rpm durante 3 horas. Después de 3 horas, todo el contenido de la cápsula se disolvió completamente. Las soluciones fueron filtradas con un filtro de jeringa y luego analizadas visualmente por la intensidad

del color. Las muestras analizadas fueron las cápsulas de HCl de oxicodona de liberación inmediata de acuerdo con la Tabla 9 anterior.

5 Las soluciones sin filtrar y filtradas se muestran en las Figuras 4 y 5, respectivamente. Como se muestra en la Tabla 16 a continuación, todas las soluciones filtradas tenían un valor cromático de 5, indicando que los siete lotes evaluados produjeron una solución filtrada que era significativamente de color oscuro. Este color oscuro significativo proporciona un elemento de disuasión potencial del abuso de los productos farmacológicos narcóticos CII.

10

Tabla 16: Designación de la escala de color -Análisis con filtro posterior a la jeringa para formulaciones de HCl de oxicodona de la presente divulgación

Principio(s) activo(s)	Valor cromático
5 mg de HCl de oxicodona	5
15 mg de HCl de oxicodona	5
30 mg de HCl de oxicodona	5

15

Adicionalmente, se comparó el color de las soluciones filtradas y los residuos evaporados resultantes de los extractos alcohólicos y acuosos de las formulaciones de la presente divulgación y de Roxicodona®. La Tabla 17 muestra a continuación ambas formas de dosificación, con la formulación de la presente divulgación que proporciona la mayor disuasión visual tanto para la solución filtrada como para el residuo evaporado en ambos medios.

Tabla 17

Producto	Solución	Determinación del color	
		Solución filtrada	Residuo evaporado
Roxicodona® 15 mg	Alcohol	1	3
	Ac.	0	3
Presente divulgación 15 mg	Alcohol	5	5
	Ac.	5	5

REIVINDICACIONES

1. Una cápsula disuasoria del abuso de liberación inmediata, que comprende:
 - 5 (a) un principio activo susceptible de abuso;
 - (b) un primer polietilenglicol (PEG) que tiene un peso molecular promedio comprendido entre aproximadamente 30.000 Daltons y aproximadamente 40.000 Daltons; y
 - (c) un segundo PEG que tiene un peso molecular promedio comprendido entre aproximadamente 3000 Daltons y aproximadamente 4000 Daltons,

10 en donde la relación del primer PEG al segundo PEG es inferior a aproximadamente 1:4 p/p.
2. La cápsula de la reivindicación 1, en la que el primer PEG y el segundo PEG representan en conjunto al menos aproximadamente el 60 % en peso de la forma de dosificación.
- 15 3. La cápsula de la reivindicación 1, en la que al menos el 80 % del contenido es soluble tanto en agua como en alcohol.
4. La cápsula de la reivindicación 1, en la que el principio activo es HCl de oxicodona o bitartrato de hidrocodona.
- 20 5. La cápsula de la reivindicación 1, que comprende además un colorante gris que comprende FD&C azul n.º 1, FD&C amarillo n.º 6 y FD&C rojo n.º 40, preferentemente, el colorante proporciona un elemento disuasorio visual contra el abuso.
- 25 6. La cápsula de la reivindicación 1, en la que la relación del primer PEG al segundo PEG está comprendida entre aproximadamente 1:7 p/p y aproximadamente 1:11 p/p.
7. La cápsula de la reivindicación 1, en la que el primer PEG tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 35.000 Daltons y el segundo PEG tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 3350 Daltons.
- 30 8. La cápsula de la reivindicación 1, en la que el primer PEG tiene un peso molecular promedio comprendido entre 30.000 Daltons y 39.500 Daltons, o entre 31.000 Daltons y 39.000 Daltons.
9. La cápsula de la reivindicación 1 o la reivindicación 8, en la que el segundo PEG tiene un peso molecular promedio comprendido entre 3.000 Daltons y 3.800 Daltons, o entre 3.200 Daltons y 3.800 Daltons.
- 35 10. La cápsula de la reivindicación 1, en donde la cápsula comprende al menos aproximadamente el 2,5 % en peso del principio activo.
- 40 11. La cápsula de la reivindicación 1, en donde la cápsula se prepara llenando un cuerpo de cápsula con una suspensión homogeneizada calentada que contiene el principio activo, el primer PEG y el segundo PEG.
12. Un procedimiento de producción de una cápsula disuasoria del abuso de liberación inmediata de acuerdo con la reivindicación 1, comprendiendo dicha cápsula al menos un principio activo susceptible de abuso, y comprendiendo dicho procedimiento:
 - 45 (a) preparar una suspensión homogeneizada de:
 - 50 (i) el al menos un principio activo susceptible de abuso;
 - (ii) un primer PEG que tiene un peso molecular promedio comprendido entre aproximadamente 30.000 Daltons y aproximadamente 40.000 Daltons; y
 - (iii) un segundo PEG que tiene un peso molecular promedio comprendido entre aproximadamente 3000 Daltons y aproximadamente 4000 Daltons; y
 - 55 (b) llenar la suspensión homogeneizada en un cuerpo de cápsula para producir la cápsula,

en donde la relación del primer PEG al segundo PEG es inferior a aproximadamente 1:4 p/p, opcionalmente, el primer PEG y el segundo PEG representan en conjunto al menos aproximadamente 60 % en peso de la cápsula, opcionalmente, el principio activo es bitartrato de hidrocodona, u,

60 opcionalmente, el principio activo es HCl de oxicodona, u,

opcionalmente, la cápsula se forma uniendo un cuerpo de cápsula con una tapa de cápsula.
13. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la cápsula es una cápsula de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9.
- 65 14. Una cápsula de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en un método para el tratamiento del dolor,

comprendiendo el método administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de la cápsula de la reivindicación 1.

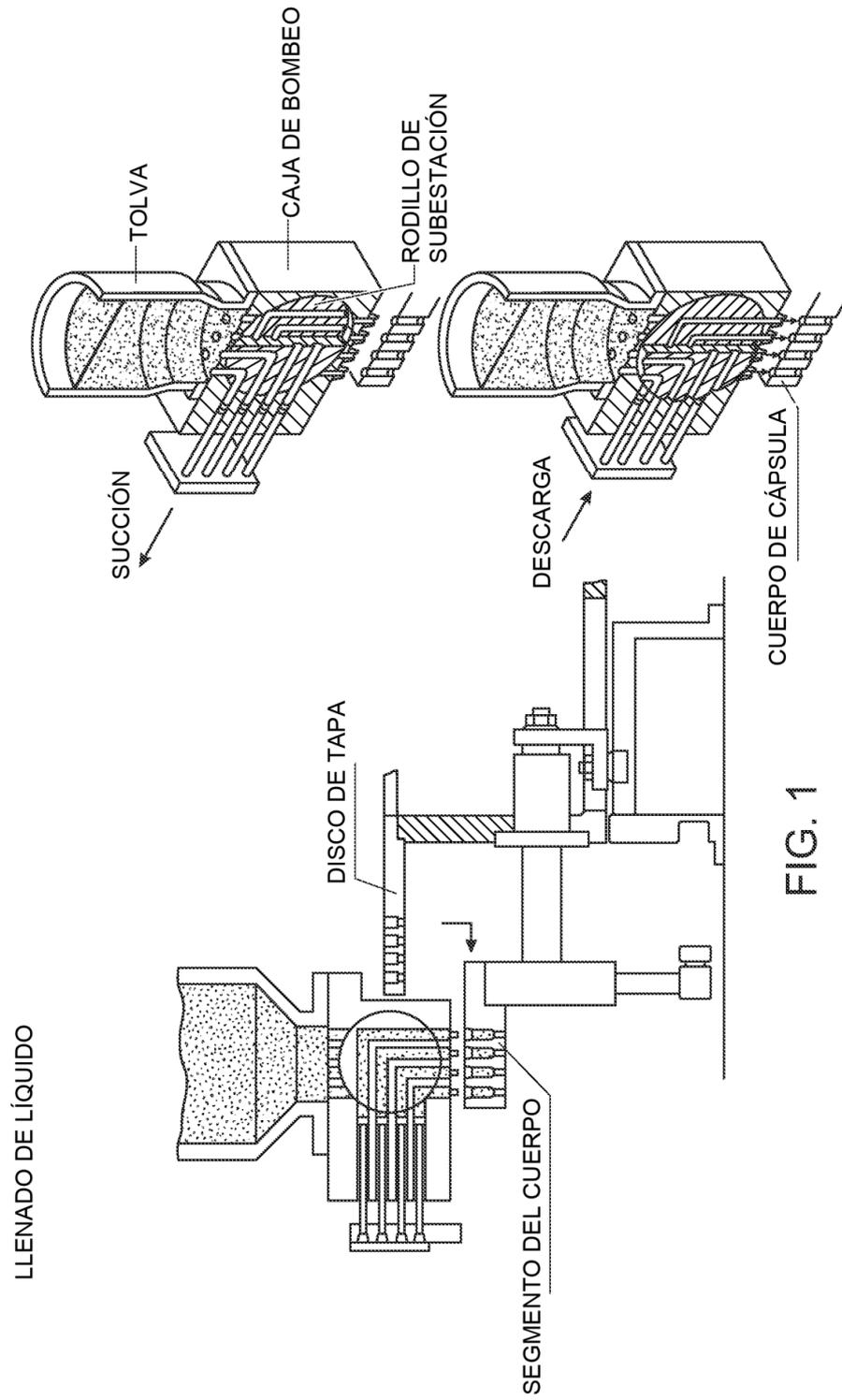


FIG. 1



FIG. 2A

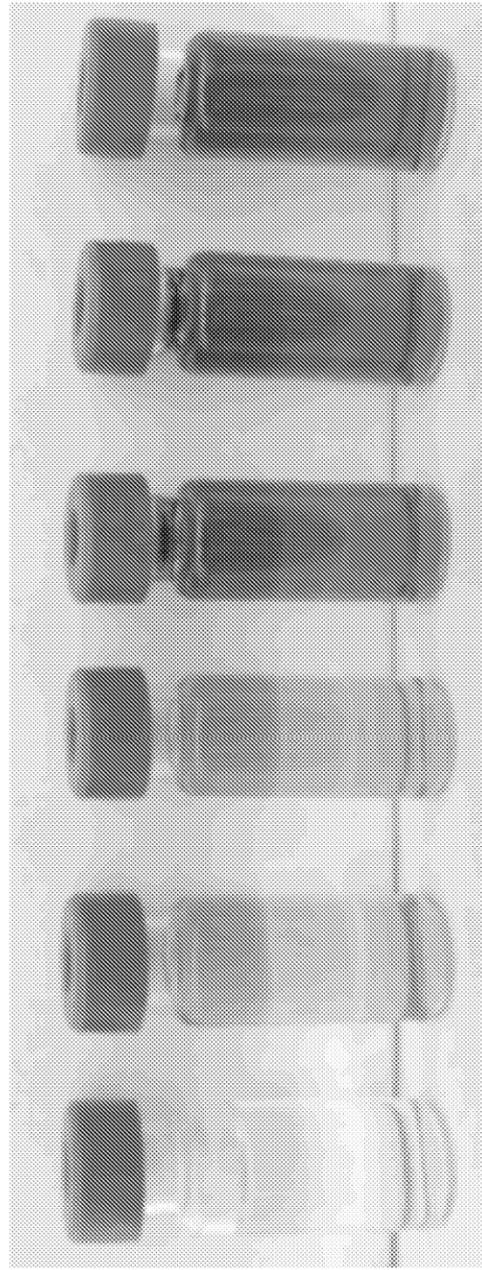


FIG. 2B

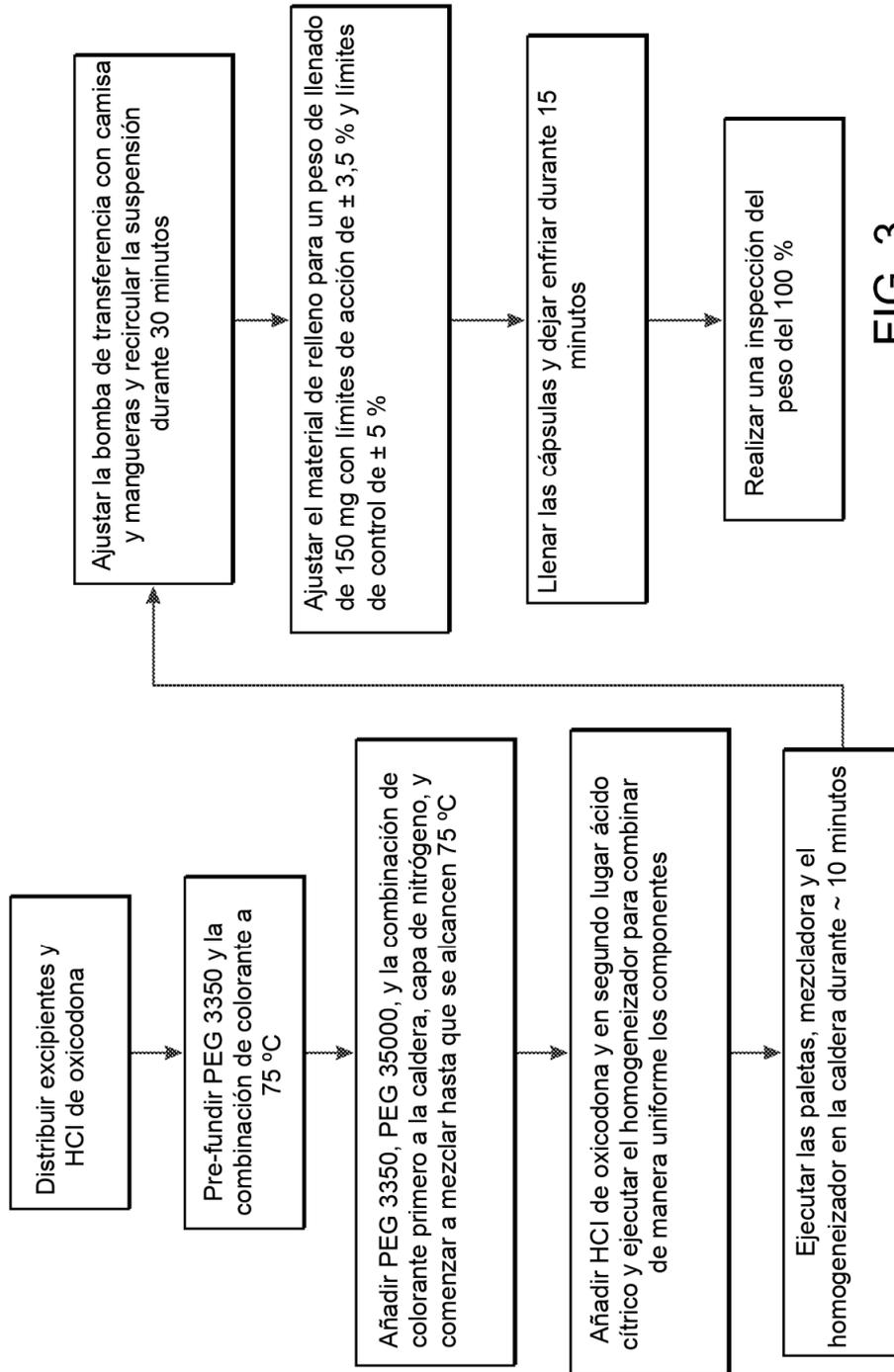


FIG. 3

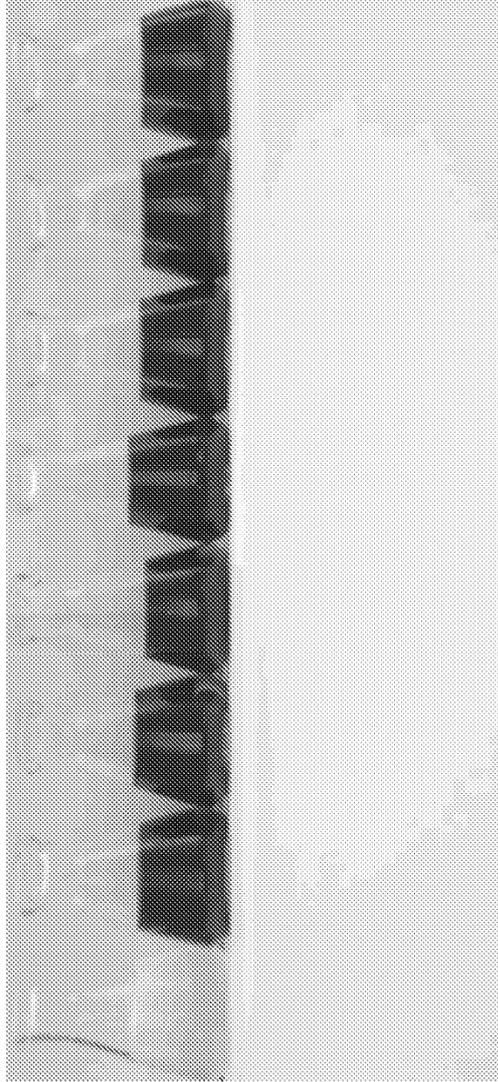


FIG. 4

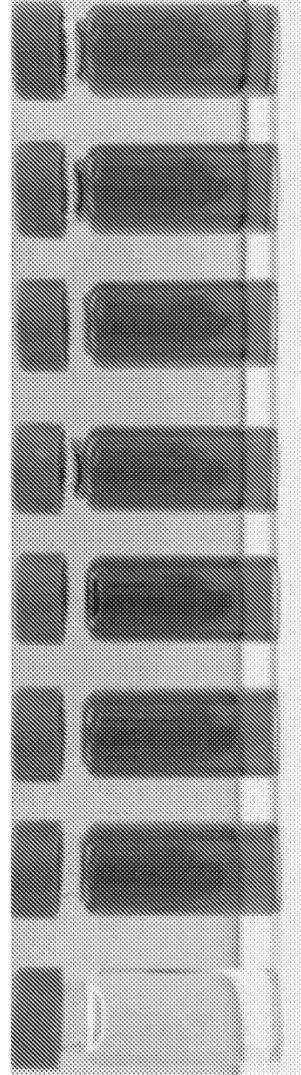


FIG. 5