

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 963 078**

51 Int. Cl.:

A61K 9/46 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61K 47/30 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.07.2015 PCT/US2015/038774**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.01.2016 WO16004170**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.07.2015 E 15815497 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.09.2023 EP 3164117**

54 Título: **Formulaciones de liberación inmediata disuasorias del abuso que comprenden polisacáridos no celulósicos**

30 Prioridad:
03.07.2014 US 201462020726 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.03.2024

73 Titular/es:
**SPECGX LLC (100.0%)
385 Marshall Avenue
Webster Groves, Missouri 63119, US**

72 Inventor/es:
**MICKA, ALEX;
FENG, KAI;
LAI, TSZ CHUNG y
GAIK, JONATHAN**

74 Agente/Representante:
UNGRÍA LÓPEZ, Javier

Observaciones:

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

ES 2 963 078 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formulaciones de liberación inmediata disuasorias del abuso que comprenden polisacáridos no celulósicos

5 **Campo**

La presente divulgación se refiere en general a composiciones farmacéuticas que proporcionan una liberación inmediata de principios activos y tienen propiedades disuasorias del abuso.

10 **Antecedentes**

El abuso de fármacos con receta (en particular, opioides) se ha convertido en un grave problema social. Dicho abuso supone una enorme carga económica para la sociedad debido al aumento de los costes de atención sanitaria, lugar de trabajo y justicia penal. Los adictos suelen utilizar varias vías de administración. Por ejemplo, la forma farmacéutica sólida oral puede triturarse o pulverizarse hasta obtener un polvo y puede administrarse por vía intranasal (es decir, inhalarse) o disolverse en un disolvente adecuado (por ejemplo, agua) y administrarse por vía parenteral (es decir, inyectarse por vía intravenosa).

Se han hecho intentos de disminuir el abuso de formas farmacéuticas sólidas de opioides. Un enfoque ha sido incluir en la forma farmacéutica un antagonista de opioide que no es activo por vía oral pero que bloquea sustancialmente los efectos analgésicos del opioide si se intenta disolver el opioide y administrarlo por vía parenteral. Otro enfoque ha sido incluir polímeros de alto peso molecular formadores de gel que confieren plasticidad a la forma farmacéutica, haciéndola difícil de triturar y pulverizar en forma de polvo. Estos polímeros de alto peso molecular, sin embargo, retardan la liberación del principio activo de las formas farmacéuticas, haciéndolo inadecuado para formulaciones de liberación inmediata.

Por lo tanto, existe la necesidad de formas farmacéuticas sólidas orales que proporcionen una liberación inmediata del principio activo pero que sean resistentes al abuso.

Los documentos WO 2013/158814 y US2013280176 describen composiciones farmacéuticas disuasorias del abuso de liberación inmediata.

Sumario

Un aspecto de la presente divulgación abarca una composición farmacéutica que comprende al menos un principio activo farmacéutico (PAF) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al menos un polisacárido no celulósico, al menos un polímero gelificante hidrófilo y un sistema efervescente, en donde el al menos un polisacárido no celulósico comprende glucomanano. La composición farmacéutica proporciona una liberación inmediata del PAF. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente el 70 % del PAF se libera en aproximadamente 45 minutos cuando la disolución se mide usando un procedimiento de liberación *in vitro* aprobado por la USP. La composición farmacéutica tiene propiedades disuasorias del abuso. En algunos casos, se forma una pluralidad de partículas que tienen un diámetro promedio superior a aproximadamente 250 micrómetros cuando la composición farmacéutica se tritura, se muele o se pulveriza. En otros casos, la composición farmacéutica es resistente a formar un polvo fino cuando se somete a trituración, molienda, corte o pulverización. En otros casos más, la composición farmacéutica es resistente a la extracción con un disolvente acuoso.

El polisacárido no celulósico comprende glucomanano y puede comprender adicionalmente una goma natural, hemicelulosa, pectina, quitina, almidón o una combinación de los mismos. En general, el polisacárido no celulósico está presente en una cantidad de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 60 % en peso de la composición farmacéutica. El polímero gelificante hidrófilo puede ser un éter de celulosa, un óxido de polialquileño, un ácido poliacrílico o una combinación de los mismos. Normalmente, el polímero gelificante hidrófilo está presente en una cantidad de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 80 % en peso de la composición farmacéutica. El sistema efervescente comprende un componente ácido y un componente básico. El componente ácido puede ser un ácido orgánico, un ácido inorgánico o una combinación de los mismos. El componente básico puede ser un bicarbonato de metal alcalino, un bicarbonato de metal alcalinotérreo, un carbonato de metal alcalino, un carbonato orgánico o una combinación de los mismos. En general, el sistema efervescente está presente en una cantidad de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 90 % en peso de la composición farmacéutica. En diversas realizaciones, la PAF tiene potencial de abuso. En algunos casos, el PAF es un opioide o una combinación de un analgésico opioide y uno no opioide. En otros casos, el PAF es oxycodona, oximorfona, hidrocodona, hidromorfona, codeína o morfina.

El polisacárido no celulósico comprende glucomanano. En realizaciones específicas, el polisacárido no celulósico comprende glucomanano y goma de xantano; el polímero gelificante hidrófilo es óxido de polietileno, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio o una combinación de los mismos; el sistema efervescente comprende un ácido orgánico y un bicarbonato/carbonato de metal alcalino, y el PAF es oxycodona, oximorfona, hidrocodona, hidromorfona, codeína o morfina. En otras realizaciones, el polisacárido no

celulósico es una combinación de glucomanano y goma de xantano, el polímero gelificante hidrófilo es una combinación de óxidos de polietileno, hidroxipropilmetilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio, el sistema efervescente comprende un ácido orgánico y un bicarbonato/carbonato de metal alcalino, y el PAF es oxicodona. La cantidad de polisacárido no celulósico puede variar de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 40 % en peso de la composición farmacéutica. La cantidad del polímero gelificante hidrófilo puede variar de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 50 % en peso de la composición farmacéutica. La cantidad del sistema efervescente puede variar de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 60 % en peso de la composición farmacéutica. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede comprender además uno o más lubricantes. Por ejemplo, el lubricante puede ser un estearato de metal. En otras realizaciones, la composición farmacéutica puede comprender además uno o más conservantes. En otras realizaciones más, la composición farmacéutica puede comprender además un recubrimiento pelicular hidrosoluble.

En realizaciones adicionales, la composición farmacéutica es una forma farmacéutica sólida. La forma farmacéutica sólida puede ser un comprimido. La dosificación sólida puede prepararse mediante un proceso que comprende (a) formar una mezcla que comprende el al menos un PAF o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el al menos un polisacárido no celulósico, el al menos un polímero gelificante hidrófilo y el sistema efervescente, en donde el al menos un polisacárido no celulósico comprende glucomanano, (b) formar la mezcla en una unidad de dosificación sólida y (c) calentar la unidad de dosificación sólida para producir la forma farmacéutica sólida. En general, la etapa de calentamiento se produce a una temperatura inferior a aproximadamente 90 °C.

Se describen con más detalle a continuación otros aspectos e iteraciones de la divulgación.

Descripción detallada

La presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que proporcionan una liberación rápida de los principios activos y tienen propiedades disuasorias del abuso. En particular, las composiciones farmacéuticas comprenden polisacáridos no celulósicos y polímeros gelificantes hidrófilos en combinación con un sistema efervescente que comprende un componente ácido y un componente básico. Se descubrió inesperadamente que la combinación de polisacáridos no celulósicos, polímeros gelificantes hidrófilos y el sistema efervescente hace que las composiciones sean resistentes a la trituración en polvos finos y/o a la extracción con disolventes adecuados a una diversidad de temperaturas, proporcionando al mismo tiempo una liberación inmediata del principio activo o principios activos. La presente divulgación también proporciona procesos para preparar las composiciones farmacéuticas disuasorias del abuso de liberación inmediata que se divulgan en el presente documento.

(I) Composiciones farmacéuticas

Un aspecto de la presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas disuasorias del abuso que proporcionan una liberación inmediata de los principios activos farmacéuticos. A continuación se detallan los componentes de las composiciones, las características de liberación de las composiciones y las propiedades disuasorias del abuso de las composiciones.

(a) Componentes

Las composiciones farmacéuticas que se divulgan en el presente documento comprenden al menos un polisacárido no celulósico que comprende glucomanano, al menos un polímero gelificante hidrófilo y un sistema efervescente. La combinación del polisacárido no celulósico, los polímeros gelificantes hidrófilos y el sistema efervescente produce una composición que tiene propiedades disuasorias del abuso (por ejemplo, es difícil de triturar en un polvo fino o extraer con un disolvente acuoso), pero que también proporciona una liberación rápida e inmediata del principio activo.

(i) Polisacáridos no celulósicos

El polisacárido no celulósico comprende glucomanano. En las composiciones farmacéuticas que se divulgan en el presente documento puede incluirse adicionalmente una diversidad de polisacáridos no celulósicos. Los polisacáridos adecuados incluyen gomas naturales, hemicelulosas (tales como xiloglucanos, xilanos y mananos), pectinas (por ejemplo, derivadas de cítricos, manzanas, peras, grosellas y similares), quitinas, almidones (por ejemplo, derivados del maíz, patata, arroz, etc.), glucógeno, crisolaminarina, derivados de los mismos y combinaciones de los mismos.

El polisacárido no celulósico comprende glucomanano y puede comprender además una goma natural adicional. Las gomas naturales son polisacáridos no celulósicos derivados de fuentes botánicas, algas marinas o producidos a través de fermentación bacteriana. Los ejemplos de gomas naturales de origen vegetal incluyen goma albizia, mucílago de aloe, beta glucano, goma de chicle, goma de dammar, goma de fenogreco, glucomanano, goma guar, goma arábica (también denominada goma de acacia), goma copal, goma ghatti, goma tragacanto, goma hakea, goma de *Hibiscus rosasinensis*, goma de algarrobo de miel, goma hupu, goma karaya, goma khaya, goma de *Lepidium sativum*, goma de algarrobo, goma de lentisco, goma de *Mimosa scabrella*, goma de *Mimosa pudica*, goma

de okra, cáscaras de semillas de *Psyllium* (también denominada cáscara de ispaghula), goma de píceas, goma de *Sterculia foetida*, goma de tamarindo, goma tara y derivados de cualquiera de los anteriores. Los ejemplos de gomas naturales derivadas de algas marinas incluyen alginato o ácido algínico, fucoidano y laminarina derivada de algas pardas, y agar y carragenanos derivados de algas rojas. Los ejemplos de gomas naturales producidas mediante fermentación bacteriana incluyen goma de xantano, goma gellan, dextrano, goma welan, goma diután, pululano y derivados de los mismos.

En una realización, el polisacárido no celulósico es un glucomanano. Los glucomananos son polisacáridos lineales compuestos por restos de D-manosa y D-glucosa unidos en β -1,4 (con ramas laterales de acetilo en algunas de las unidades de la cadena principal) que derivan de maderas blandas, raíces, tubérculos y bulbos de plantas. La relación de manosa a glucosa depende de la fuente del glucomanano. Por ejemplo, el glucomanano de konjac, que deriva de los tubérculos de *Amorphophallus konjac* K. Koch, tiene una relación manosa:glucosa de 1,6:1, mientras que los extraídos del pino silvestre o de las orquídeas tienen relaciones de 2,1:1 o 3,6:1, respectivamente. En una iteración particular, el glucomanano puede ser glucomanano de konjac. En otra realización, el polisacárido no celulósico puede ser una combinación de glucomanano y goma de xantano.

En general, el polisacárido no celulósico tiene un peso molecular elevado y forma una mezcla viscosa o gel tras entrar en contacto con agua o una solución acuosa. En algunas realizaciones, el polisacárido puede tener un peso molecular promedio superior a aproximadamente 200.000, superior a aproximadamente 500.000, superior a aproximadamente 1.000.000, superior a aproximadamente 2.000.000 o superior a aproximadamente 4.000.000.

La cantidad del polisacárido no celulósico presente en la composición farmacéutica, puede variar y variará dependiendo de las propiedades deseadas de la composición farmacéutica, así como de la identidad y las cantidades de otros componentes presentes en la forma farmacéutica. En general, la cantidad de polisacárido no celulósico en la composición puede variar de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 60 % en peso de la composición farmacéutica. En diversas realizaciones, la cantidad del polisacárido no celulósico puede variar de aproximadamente el 3 % a aproximadamente el 50 %, de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 40 %, de aproximadamente el 6 % a aproximadamente el 30 % o de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 25 % en peso de la composición farmacéutica. En algunas realizaciones, la cantidad de polisacárido no celulósico puede variar del 2 % a aproximadamente el 10 %, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 15 %, de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 20 %, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 25 %, de aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 40 % o de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 60 % en peso de la composición farmacéutica. En realizaciones particulares, la cantidad de polisacárido no celulósico puede ser de aproximadamente el 25 % o menos en peso de la composición farmacéutica. En realizaciones específicas, la cantidad de polisacárido no celulósico en la composición puede variar de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 40 % en peso de la composición farmacéutica.

(ii) Polímeros gelificantes hidrófilos

Las composiciones farmacéuticas que se divulgan en el presente documento también comprenden al menos un polímero gelificante hidrófilo. La expresión "polímero gelificante hidrófilo" se refiere a un polímero con afinidad por el agua de manera que absorbe fácilmente agua o una solución acuosa y/o se hincha cuando entra en contacto con agua o una solución acuosa para formar una mezcla viscosa o gel.

Una diversidad de polímeros gelificantes hidrófilos son adecuados para su uso en las formas farmacéuticas sólidas. El polímero puede ser natural, semisintético o sintético. Los ejemplos de polímeros gelificantes hidrófilos adecuados incluyen éteres de celulosa, óxidos de polialquileno, ácidos poliacrílicos, poliaminas, alcoholes poliolefinicos, polivinil lactamas, derivados de los mismos y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, el polímero gelificante hidrófilo puede ser un éter de celulosa. Los éteres de celulosa son derivados de celulosa en los que los átomos de hidrógeno de los grupos hidroxilo se reemplazan por grupos alquilo. El grado de sustitución puede variar y variará. Los ejemplos de éteres de celulosa adecuados incluyen hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa (CMC) (por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio), metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa y similares. En realizaciones específicas, el éter de celulosa puede ser hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio o combinaciones de las mismas. El peso molecular promedio del éter de celulosa puede variar de aproximadamente 20.000 a aproximadamente 1.500.000. En diversas realizaciones, el peso molecular promedio en peso del éter de celulosa puede ser de aproximadamente 30.000, aproximadamente 100.000, aproximadamente 250.000, aproximadamente 850.000 o aproximadamente 1.150.000.

En otras realizaciones, el polímero gelificante hidrófilo puede ser un óxido de polialquileno tal como óxido de polietileno (PEO), óxido de polipropileno (PPO), derivados de los mismos, copolímeros de los mismos o combinaciones de los mismos. En realizaciones particulares, el polímero gelificante hidrófilo puede ser un óxido de polietileno o una combinación de óxidos de polietileno de diferentes pesos moleculares. El peso molecular promedio del óxido de polietileno puede variar de aproximadamente 100.000 a aproximadamente 10.000.000. En determinadas realizaciones, el óxido de polietileno puede tener un peso molecular promedio de aproximadamente

100.000 o aproximadamente 4.000.000.

5 En otras realizaciones adicionales, el polímero hidrófilo puede ser un ácido poliacrílico. Los ácidos poliacrílicos adecuados incluyen carbómeros, que son homopolímeros de ácido acrílico reticulado con polialcohol alil éteres (por ejemplo, alil éter pentaeritrol, alil éter de sacarosa o alil éter de propileno) y policarbófilo, que es un homopolímero de ácido acrílico reticulado con divinilglicol. Los carbómeros disponibles incluyen Carbopol 910, 934, 940, 941 y 943P (los códigos son indicadores del peso molecular y los componentes específicos del polímero).

10 En realizaciones adicionales, el polímero gelificante hidrófilo puede ser una poliamina tal como polietilenimina, polivinilamina o similares. En otras realizaciones más, el polímero gelificante hidrófilo puede ser un alcohol poliolefinico (tal como alcohol polivinílico) o una polivinil lactama (tal como, por ejemplo, polivinilpirrolidona, polivinilcaprolactama y similares). El peso molecular promedio de dichos polímeros puede variar de aproximadamente 20.000 a aproximadamente 1.300.000.

15 En realizaciones específicas, el polímero gelificante hidrófilo puede comprender una combinación de uno o más éteres de celulosa (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio) y uno o más óxidos de polietileno que tienen pesos moleculares diferentes.

20 La cantidad del polímero gelificante hidrófilo presente en la composición farmacéutica puede variar y variará dependiendo de las propiedades deseadas de la composición farmacéutica, así como de la identidad y las cantidades de otros componentes presentes en la composición farmacéutica. En general, la cantidad del polímero gelificante hidrófilo puede variar de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 80 % en peso de la composición farmacéutica. En diversas realizaciones, la cantidad del polímero gelificante hidrófilo en la composición puede variar de aproximadamente el 6 % a aproximadamente el 70 %, de aproximadamente el 8 % a aproximadamente el 60 %, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 50 %, de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 40 % o de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 35 % en peso de la composición farmacéutica. En determinadas realizaciones, la cantidad del polímero gelificante hidrófilo puede variar de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 20 %, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 25 %, de aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 30 %, de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 40 %, de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 60 % o de aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 80 % en peso de la composición farmacéutica. En realizaciones específicas, la cantidad del polímero gelificante hidrófilo puede variar de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 50 % en peso de la composición farmacéutica.

35 (iii) Sistema efervescente

La composición farmacéutica que se divulga en el presente documento también comprende un sistema efervescente. Como se usa en el presente documento, un "sistema efervescente" se refiere a un sistema que comprende en general un componente ácido y un componente básico, en donde el sistema libera dióxido de carbono tras entrar en contacto con una solución acuosa. Sin desear quedar ligados a teoría alguna particular, se cree que el sistema efervescente facilita la disolución rápida del PAF de la composición que comprende la combinación de uno o más polisacáridos no celulósicos y uno o más polímeros gelificantes hidrófilos.

45 El componente ácido del sistema efervescente puede ser un ácido orgánico, un ácido inorgánico o una combinación de los mismos. Los ejemplos de ácidos adecuados incluyen ácido adípico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido glutárico, ácido láctico, ácido láurico, ácido málico, ácido maleico, ácido malónico, ácido oxálico, ácido ftálico, ácido sórbico, ácido succínico, ácido tartárico, fosfato de amonio, bitartrato de potasio, fosfato de potasio, fosfato dipotásico, pirofosfato disódico, pirofosfato ácido de sodio, fosfato de sodio, fosfato disódico y combinaciones de los mismos. En realizaciones específicas, el componente ácido del sistema efervescente puede ser un ácido orgánico. En una iteración, el componente ácido puede ser ácido tartárico. En otras realizaciones, el componente ácido del sistema efervescente puede ser un ácido inorgánico.

50 En algunas realizaciones, el componente ácido del sistema efervescente puede coprocesarse con un polialquilenglicol (tal como, por ejemplo, polietilenglicol), un poloxámero (que es un copolímero de tribloque difuncional de óxido de polietileno y óxido de polipropileno) o combinaciones de los mismos. Los ejemplos de polietilenglicoles (PEG) adecuados incluyen PEG 1000, PEG 2000, PEG 3300, PEG 4000, PEG 5000, PEG 6000, PEG 8000, PEG 10.000, PEG 20.000, PEG 30.000, derivados de los mismos, copolímeros de los mismos y combinaciones de los mismos. Los ejemplos de poloxámeros adecuados (que están disponibles con los nombres comerciales KOLLIPHOR™ o PLURONIC®) incluyen Poloxámero 101, 105, 108, 122, 123, 124, 181, 182, 183, 184, 185, 188, 212, 215, 217, 231, 234, 235, 237, 238, 282, 284, 288, 331, 333, 334, 335, 338, 401, 402, 403 y 407, en donde los dos primeros dígitos multiplicados por 100 proporcionan la masa molecular aproximada y el último dígito multiplicado por 10 proporciona el porcentaje del contenido de óxido de polioxietileno. El ácido y el polialquilenglicol y/o poloxámero pueden coprocesarse mediante una diversidad de medios incluyendo granulación por fusión en caliente, granulación por fusión en caliente fluida, mezcla por fusión en caliente, granulación en húmedo, mezcla por pulverización de líquido y similares. La cantidad de polialquilenglicol y/o poloxámero coprocesados con el ácido puede variar y variará. En general, la relación peso a peso del ácido al polialquilenglicol y/o poloxámero puede variar de aproximadamente 1:0,01 a aproximadamente 1:0,5.

El componente básico del sistema efervescente puede ser un bicarbonato, un carbonato o una combinación de los mismos. En diversas realizaciones, la base puede ser un bicarbonato de metal alcalino, un bicarbonato de metal alcalinotérrico, un carbonato de metal alcalino, un carbonato orgánico o combinaciones de los mismos. Los ejemplos de bases adecuadas incluyen bicarbonato de amonio, bicarbonato de calcio, bicarbonato de litio, bicarbonato de magnesio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de sodio, carbonato de arginina, carbonato de amonio, carbonato de calcio, carbonato de lisina, carbonato de potasio y magnesio, carbonato de sodio, carbonato de glicina y sodio, sesquicarbonato de sodio, carbonato de cinc y combinaciones de los mismos. En realizaciones de ejemplo, la base puede ser un bicarbonato de metal alcalino. En una realización de ejemplo, la base puede ser bicarbonato de sodio. En otra realización de ejemplo, la base puede ser bicarbonato de sodio tratado térmicamente (por ejemplo, EfferSoda®12).

La relación mol a mol del componente ácido al componente básico en el sistema efervescente también puede variar dependiendo, por ejemplo, de la identidad del ácido y la base. En general, la relación mol a mol del componente ácido al componente básico en el sistema efervescente puede variar de aproximadamente 1:0,2 a aproximadamente 1:5. Por ejemplo, la relación mol a mol del componente ácido al componente básico en el sistema efervescente puede ser de aproximadamente 1:0,2, aproximadamente 1:0,25, aproximadamente 1:0,33, aproximadamente 1:0,5, aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:2, aproximadamente 1:3, aproximadamente 1:4, aproximadamente 1:5 o cualquier relación intermedia. En una realización de ejemplo, la relación mol a mol del componente ácido al componente básico en el sistema efervescente puede variar de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:3. En otra realización de ejemplo, la relación mol a mol del componente ácido al componente básico en el sistema efervescente puede ser de aproximadamente 1:2.

La cantidad del sistema efervescente presente en la composición farmacéutica puede variar y variará dependiendo de la identidad de los otros componentes y de las propiedades deseadas de la composición farmacéutica. En general, la cantidad del sistema efervescente puede variar de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 90 % en peso de la composición farmacéutica. En diversas realizaciones, la cantidad del sistema efervescente en la composición puede variar de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 80 %, de aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 70 %, de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 60 % o de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 50 % en peso de la composición farmacéutica. En determinadas realizaciones, la cantidad del sistema efervescente puede variar de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 30 %, de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 40 %, de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 50 %, de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 60 %, de aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 70 %, de aproximadamente el 70 % a aproximadamente el 80 % o de aproximadamente el 80 % a aproximadamente el 90 % en peso de la composición farmacéutica. En realizaciones específicas, la cantidad del sistema efervescente puede variar de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 60 % en peso de la composición farmacéutica.

(iv) Componentes adicionales

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica que se divulga en el presente documento también puede comprender un lubricante. Los ejemplos de lubricantes adecuados incluyen estearato de metal tal como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, un polietilenglicol, un poloxámero, dióxido de silicio coloidal, behenato de glicerilo, aceite mineral ligero, aceites vegetales hidrogenados, lauril sulfato de magnesio, trisilicato de magnesio, monoestearato de polioxietileno, estearoilfumarato de sodio, estearilfumarato de sodio, benzoato de sodio, laurilsulfato de sodio, ácido esteárico, sterotex, talco y combinaciones de los mismos. En realizaciones específicas, el lubricante puede ser un estearato de metal. En una iteración, el lubricante puede ser estearato de magnesio.

La cantidad de lubricante presente en la composición farmacéutica puede variar y variará dependiendo de las identidades y cantidades de otros componentes en la composición. En realizaciones en las que hay presente un lubricante, la cantidad de lubricante generalmente varía de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 3 % en peso de la composición farmacéutica. En diversas realizaciones, la cantidad de lubricante presente en la composición puede variar de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 0,3 %, de aproximadamente el 0,3 % a aproximadamente el 1 % o de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 3 % en peso de la composición. En realizaciones específicas, la cantidad de lubricante presente en la composición puede variar de aproximadamente el 0,2 % a aproximadamente el 2 % en peso de la composición farmacéutica. En una realización específica, la cantidad de lubricante presente en la composición puede variar de aproximadamente el 0,3 % a aproximadamente el 1 % en peso de la composición farmacéutica.

En realizaciones adicionales, la composición farmacéutica que se divulga en el presente documento también puede comprender un conservante. Los ejemplos de conservantes adecuados incluyen antioxidantes (tales como, por ejemplo, alfa-tocoferol, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido cítrico, ácido dihidroguarético, ascorbato de potasio, sorbato de potasio, galato de propilo, bisulfato de sodio, isoascorbato de sodio, metabisulfato de sodio, ácido sórbico, 4-cloro-2,6-ditercbutilfenol, etc.), antimicrobianos (tales como, por ejemplo, alcohol bencílico, cloruro de cetilpiridina, glicerina, parabenos, propilenglicol, sorbato de potasio, benzoato de sodio, ácido sórbico, propionato de sodio y similares) y combinaciones de los mismos. En realizaciones

específicas, el conservante puede ser hidroxitolueno butilado, ácido cítrico o una combinación de los mismos.

La cantidad de conservante presente en la composición farmacéutica puede variar y variará. En realizaciones en las que hay presente un conservante, la cantidad de conservante en la composición puede variar de aproximadamente el 0,005 % a aproximadamente el 3 % en peso de la composición farmacéutica. En diversas realizaciones, la cantidad de conservante puede variar de aproximadamente el 0,005 % a aproximadamente el 0,03 %, de aproximadamente el 0,03 a aproximadamente el 0,1%, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 0,3 %, de aproximadamente el 0,3 % a aproximadamente el 1,0 % o de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 3 % en peso de la composición. En realizaciones específicas, la cantidad de conservante puede variar de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 1 % en peso de la composición farmacéutica.

(v) PAF

La composición farmacéutica que se divulga en el presente documento comprende al menos un PAF o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los PAF adecuados incluyen agentes analgésicos opioides (por ejemplo, adúlmina, alfentanilo, alocriptopina, alilprodina, alfaprodina, anileridina, aporfina, bencilmorfina, berberina, bicuculina, bicucina, bezitramida, buprenorfina, bulbocaprina, butorfanol, clonitazeno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, ketobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopón, morfina, mirofina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, nalbufina, nalmefero, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfono, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, profeptazina, promedol, properidina, propoxifeno, sufentanilo, tapentadol, tilidina y tramadol); antagonistas de opioides (por ejemplo, naloxona, naltrexona, alvimopán, ciprodimina, diprenorfina, gemazocina, 5'-guanidinonaltrindol, levorfanol, metilnaltrexona, naldemedina, nalmexona, nalorfina, naloxazona, naloxol, naloxonazina, 6β-naltrexol-d4, naltribeno, naltrindol, norbinaltorfimina, oxilorfano, quadazocina y samidorfano); agentes analgésicos no opioides (por ejemplo, ácido acetilsalicílico, acetaminofeno, paracetamol, ibuprofeno, ketoprofeno, indometacina, diflunisol, naproxeno, ketorolaco, diclofenaco, tolmetina, sulindaco, fenacetina, piroxicam y ácido mefamánico); agentes antiinflamatorios (por ejemplo, glucocorticoides tales como alclometasona, flucicnonida, metilprednisolona, triamcinolona y dexametasona; agentes antiinflamatorios no esteroideos tales como celecoxib, deracoxib, ketoprofeno, lumiracoxib, meloxicam, parecoxib, rofecoxib y valdecoxib); agentes antitusivos (por ejemplo, dextrometorfano, codeína, hidrocodona, caramifeno, carbetapentano y dextrometorfano); agentes antipiréticos (por ejemplo, ácido acetilsalicílico y acetaminofeno); agentes antibióticos (por ejemplo, aminoglucósidos tales como, amikacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, estreptomina y trombamicina; carbecem tal como loracarbef; carbapenemas tales como certapenem, imipenem y meropenem; cefalosporinas tales como cefazolina, cefadroxil, cefalexina, cefaclor, cefamandol, cefalexina, cefoxitina, cefprozil, cefuroxima, cefixima, cefdinir, cefditoreno, cefoperazona, cefotaxima, cefpodoxima, ceftazidima, ceftibuteno, ceftizoxima y ceftriaxona; macrólidos tales como azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina y troleandomicina; monobactamo; penicilinas tales como amoxicilina, ampicilina, carbenicilina, cloxacilina, dicloxacilina, nafcilina, oxacilina, penicilina G, penicilina V, piperacilina y ticarcilina; polipéptidos tales como bacitracina, colistina y polimixina B; quinolonas tales como ciprofloxacino, enoxacino, gatifloxacino, levofloxacino, lomefloxacino, moxifloxacino, norfloxacino, ofloxacino y trovafloxacino; sulfonamidas tales como mafenida, sulfacetamida, sulfametizol, sulfasalazina, sulfisoxazol y trimetoprim-sulfametoxazol; tetraciclinas tales como demeclociclina, doxiciclina, minociclina y oxitetraciclina); agentes antimicrobianos (por ejemplo, ketoconazol, amoxicilina, cefalexina, miconazol, econazol, aciclovir y nelfinavir); agentes antiviricos (por ejemplo, aciclovir, gangciclovir, oseltamivir y relenza); esteroides (por ejemplo, estradiol, testosterona, cortisol, aldosterona, prednisona y cortisona); agentes estimulantes de anfetamina (por ejemplo, anfetamina y fármacos similares a la anfetamina); agentes estimulantes no anfetamínicos (por ejemplo, metilfenidato, nicotina y cafeína); agentes laxantes (por ejemplo, bisacodilo, casantranol, sen y aceite de ricino); agentes contra las náuseas (por ejemplo, dolasetrón, granisetrón, ondansetrón, tropisetrón, meclizina y ciclizina); agentes anorexígenos (por ejemplo, fenfluramina, dexfenfluramina, mazindol, fentermina y aminorex); agentes antihistamínicos (por ejemplo, fencarol, cetirizina, cinarizina, etamidindol, azatadina, bromfeniramina, hidroxizina y clorfeniramina); agentes antiasmáticos (por ejemplo, zileutón, montelukast, omalizumab, fluticasona y zafirlukast); agentes antidiuréticos (por ejemplo, desmopresina, vasopresina y lipresina); agentes antimigrañosos (por ejemplo, naratriptán, frovatriptán, eletriptán, dihidroergotamina, zolmitriptán, almotriptán y sumatriptán); agentes antiespasmódicos (por ejemplo, dicitlomina, hiosciamina y aceite de menta); agentes antidiabéticos (por ejemplo, metformina, acarbosa, miglitol, pioglitazona, rosiglitazona, nateglinida, repaglinida, mitiglinida, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina, acetohexamida, clorpropamida, gliclazida, glimepirida, glipizida, gliburida, tolazamida y tolbutamida); agentes respiratorios (por ejemplo, albuterol, efedrina, metaproterenol y terbutalina); agentes simpaticomiméticos (por ejemplo, pseudoefedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, epinefrina, norepinefrina, dopamina y efedrina); agentes bloqueantes de H2 (por ejemplo, cimetidina, famotidina, nizatidina y ranitidina); agentes antihiperlipidémicos (por ejemplo, clofibrato, colestiramina, colestipol, fluvastatina, atorvastatina, gemfibrozilo, lovastatina, niacina, pravastatina, fenofibrato, colesevelam y simvastatina); agentes antihipercolesterolemiantes (por ejemplo, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, colestiramina, colestipol, colesevelam, ácido nicotínico, gemfibrozilo y ezetimiba); agentes cardiotónicos (por ejemplo, digitalis, ubidecarenona y dopamina); agentes vasodilatadores (por ejemplo, nitroglicerina, captopril,

dihidralazina, diltiazem y dinitrato de isosorbida); agentes vasoconstrictores (por ejemplo, dihidroergotoxina y dihidroergotamina); anticoagulantes (por ejemplo, warfarina, heparina e inhibidores del Factor Xa); agentes sedantes (por ejemplo, amobarbital, pentobarbital, secobarbital, clometiazol, clorhidrato de difenhidramina y alprazolam); agentes hipnóticos (por ejemplo, zaleplón, zolpidem, eszopiclona, zopiclona, hidrato de cloral y clometiazol); agentes anticonvulsivantes (por ejemplo, lamitrógeno, oxycarbamezina, fenitoína, mefenitoína, etosuximida, metsuccimida, carbamazepina, ácido valproico, gabapentina, topiramato, felbamato y fenobarbital); agentes relajantes musculares (por ejemplo, baclofeno, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, dantroleno de sodio, metaxalona, orfenadrina, bromuro de pancuronio y tizanidina); agentes antipsicóticos (por ejemplo, fenotiazina, clorpromazina, flufenazina, perfenazina, proclorperazina, tioridazina, trifluoperazina, haloperidol, droperidol, pimozida, clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona, melperona y paliperidona); agentes ansiolíticos (por ejemplo, lorazepam, alprazolam, clonazepam, diazepam, buspirona, meprobamato y flunitrazepam); agentes antihiperactivos (por ejemplo, metilfenidato, amfetamina y dextroamfetamina); agentes antihipertensivos (por ejemplo, alfa-metildopa, clortalidona, reserpina, sirosingopina, rescinamina, prazosina, fentolamina, felodipino, propranolol, pindolol, labetalol, clonidina, captopril, enalapril y lisonopril); agentes antineoplásicos (por ejemplo, taxol, actinomicina, bleomicina A2, mitomicina C, daunorrubicina, doxorrubicina, epirubicina, idarrubicina y mitoxantrona); agentes soporíferos (por ejemplo, tartrato de zolpidem, eszopiclona, ramelteón y zaleplón); agentes tranquilizantes (por ejemplo, alprazolam, clonazepam, diazepam, flunitrazepam, lorazepam, triazolam, clorpromazina, flufenazina, haloperidol, succinato de loxapina, perfenazina, proclorperazina, tiotixeno y trifluoperazina); agentes descongestivos (por ejemplo, efedrina, fenilefrina, nafazolina y tetrahidrozolina); betabloqueantes (por ejemplo, levobunolol, pindolol, maleato de timolol, bisoprolol, carvedilol y butoxamina); alfabloqueantes (por ejemplo, doxazosina, prazosina, fenoxibenzamina, fentolamina, tamsulosina, alfuzosina y terazosina); hormonas no esteroideas (por ejemplo, corticotropina, vasopresina, oxitocina, insulina, oxendolona, hormona tiroidea y hormona suprarrenal); agentes para mejorar la disfunción eréctil; agentes herbarios (por ejemplo, regaliz, áloe, ajo, *Nigella sativa*, rauwolfia, hierba de San Juan y valeriana); enzimas (por ejemplo, lipasa, proteasa, amilasa, lactasa, lisozima y urocinasa); agentes humorales (por ejemplo, prostaglandinas, naturales y sintéticas, por ejemplo, PGE1, PGE2alfa, PGF2alfa y el análogo de PGE1 misoprostol); energizantes psíquicos (por ejemplo, 3-(2-aminopropil)indol y 3-(2-aminobutil)indol); agentes nutricionales; ácidos grasos esenciales; ácidos grasos no esenciales; vitaminas; minerales; y combinaciones de los mismos.

Cualquiera de los PAF mencionados anteriormente puede incorporarse en la composición farmacéutica que se describe en el presente documento en cualquier forma adecuada, tal como, por ejemplo, en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, molécula cargada o sin carga, complejo molecular, solvato o hidrato, profármaco, y, si es pertinente, isómero, enantiómero, mezcla racémica y/o mezclas de los mismos. Además, el PAF puede estar en cualquiera de sus formas cristalinas, semicristalinas, amorfas o polimorfas.

En una realización, el PAF en la composición farmacéutica puede tener potencial de abuso. Por ejemplo, el PAF puede ser un agente analgésico opioide, un agente estimulante, un agente sedante, un agente hipnótico, un agente ansiolítico o un agente relajante muscular.

En otra realización, el PAF en la composición farmacéutica puede ser una combinación de un analgésico opioide y un analgésico no opioide. Los analgésicos opioides y no opioides adecuados se han enumerado anteriormente.

En una realización adicional, el PAF en la composición farmacéutica puede ser una combinación de un analgésico opioide y un antagonista opioide, cuyos ejemplos se han enumerado anteriormente.

En una realización específica, el PAF en la composición farmacéutica puede ser un analgésico opioide. Los analgésicos opioides de ejemplo incluyen oxycodona, oximorfona, hidrocodona, hidromorfona, codeína y morfina. En una realización específica, el PAF puede ser clorhidrato de oxycodona. En otra realización específica, el PAF puede ser clorhidrato de oximorfona.

La cantidad de PAF en la composición farmacéutica puede variar y variará dependiendo del agente activo. En realizaciones en las que el PAF es un analgésico opioide, la cantidad de opioide en la composición farmacéutica puede variar de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 160 mg. En diversas realizaciones, la cantidad de opioide en la composición farmacéutica puede variar de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 40 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 80 mg o de aproximadamente 80 mg a aproximadamente 160 mg. En determinadas realizaciones, la cantidad de opioide en la composición farmacéutica puede ser de aproximadamente 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg, 15 mg, 17,5 mg, 20 mg, 22,5 mg, 25 mg, 30 mg, 32,5 mg, 35 mg, 37,5 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg, 120 mg, 140 mg o 160 mg.

En realizaciones en las que el opioide es clorhidrato de oxycodona, la cantidad total de clorhidrato de oxycodona presente en la composición farmacéutica puede variar de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 80 mg. En determinadas realizaciones, la cantidad de clorhidrato de oxycodona en la composición farmacéutica puede variar de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 30 mg o de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 80 mg. En realizaciones específicas, la cantidad de clorhidrato de oxycodona presente en la composición farmacéutica puede ser de aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg,

aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 60 mg o aproximadamente 80 mg.

5 En realizaciones en las que el opioide es clorhidrato de oximorfona, la cantidad total de clorhidrato de oximorfona presente en la composición farmacéutica puede variar de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 80 mg. En determinadas realizaciones, la cantidad de clorhidrato de oximorfona presente en la composición farmacéutica puede variar de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 30 mg o de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 80 mg. En realizaciones específicas, la cantidad de clorhidrato de oximorfona presente en la composición farmacéutica puede ser de aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg o aproximadamente 40 mg.

(vi) Excipientes opcionales

15 En diversas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que se divulgan en el presente documento pueden comprender además al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional. Los ejemplos de excipientes adecuados incluyen minerales arcillosos, aglutinantes, cargas, diluyentes, disgregantes, agentes quelantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, agentes de enmascaramiento del sabor y combinaciones de los mismos.

20 En una realización, el excipiente opcional puede ser un mineral arcilloso. Un mineral arcilloso se refiere a un filosilicato de aluminio hidratado o un silicato de magnesio hidratado que comprende partículas insolubles pequeñas. Mezclar un mineral arcilloso con un disolvente adecuado forma una dispersión coloidal de partículas pequeñas que no sedimentan. Los ejemplos de minerales arcillosos adecuados incluyen talco, bentonitas, caolinitas, nontronitas, montmorillonitas, pirofillitas, saponitas, sauconitas, vermiculitas y combinaciones de las mismas. En una iteración, el mineral arcilloso puede ser talco en polvo o talco micronizado.

25 En una realización adicional, el excipiente opcional puede ser un aglutinante. Los aglutinantes adecuados incluyen almidones, almidones pregelatinizados, gelatina, polivinilpirrolidona, celulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa, poliácridamidas, alcoholes polivinílicos, alcoholes de ácidos grasos C12-C18, polietilenglicoles, polioles, sacáridos, oligosacáridos, polipéptidos, péptidos y combinaciones de los mismos.

30 En otra realización, el excipiente opcional puede ser una carga. Las cargas adecuadas incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, sulfato de calcio, silicato de calcio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, cloruro de sodio, almidón, almidones modificados, celulosa, celulosa microcristalina, sacarosa, lactosa, dextrosa, manitol, sorbitol, talco y combinaciones de los mismos.

35 En otra realización, el excipiente opcional puede ser un diluyente. Los ejemplos de diluyentes adecuados para su uso incluyen sacáridos farmacéuticamente aceptables tales como sacarosa, dextrosa, lactosa, celulosa microcristalina, celulosa, derivados de celulosa, almidones, fructosa, xilitol y sorbitol, alcoholes polihídricos, diluyentes de compresión directa prefabricados y mezclas de cualquiera de los anteriores.

40 En una realización adicional, el excipiente opcional puede ser un disgregante. Los ejemplos de disgregantes adecuados incluyen crospovidona, croscarmelosa de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, almidón glicolato de sodio, celulosa, celulosa microcristalina, metilcelulosa, dióxido de silicio (también denominado dióxido de silicón coloidal), alginatos, arcillas y combinaciones de cualquiera de los anteriores.

45 En una realización alternativa, el excipiente opcional puede ser un agente quelante. Los ejemplos de agentes quelantes adecuados incluyen ácido etilendiaminotetracético (EDTA) y sus sales, ácido N-(hidroxietil)etilendiaminotetracético, ácido nitrilotetracético (NIA), ácido etilen-bis(oxietilen-nitrilo)tetraacético, ácido 1,4,7,10-tetraazaciclo-decano-N,N',N'',N'''-tetraacético, ácido 1,4,7,10-tetraaza-ciclododecano-N,N',N''-triacético, 50 1,4,7-tris(carboximetil)-10-(2'-hidroxipropil)-1,4,7,10-tetraazociclododecano, ácido 1,4,7-triazaciclonano-N,N',N''-triacético, ácido 1,4,8,11-tetraazaciclotetra-decano-N,N',N'',N'''-tetraacético; ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA), etilendicisteína, ácido bis(aminoetanotil)carboxílico, ácido trietilentetraamina-hexaacético y ácido 1,2-diaminociclohexano-N,N',N'',N'''-tetraacético.

55 En una realización adicional, el excipiente opcional puede ser un agente aromatizante. Los agentes aromatizantes pueden elegirse de aceites aromatizantes sintéticos y aromatizantes aromáticos y/o aceites naturales, extractos de plantas, hojas, flores, frutos y combinaciones de los mismos.

60 En aún realización más, el excipiente opcional puede ser un agente colorante. Los aditivos colorantes adecuados incluyen colorantes para alimentos, fármacos y cosméticos (FD&C, por sus siglas en inglés), colorantes para fármacos y cosméticos (D&C, por sus siglas en inglés) o colorantes para medicamentos y cosméticos externos (Ext. D&C, por sus siglas en inglés).

65 En otra realización más, el excipiente opcional puede ser un agente de enmascaramiento del sabor. Los materiales de enmascaramiento del sabor incluyen éteres de celulosa, polietilenglicoles, alcohol polivinílico, copolímeros de alcohol polivinílico y polietilenglicol, monoglicéridos o triglicéridos, polímeros acrílicos, mezclas de polímeros acrílicos

con éteres de celulosa, acetato ftalato de celulosa y combinaciones de los mismos.

La cantidad de uno o más excipientes adicionales en la forma farmacéutica sólida puede variar y variará dependiendo de la identidad del excipiente y de las identidades y cantidades de los otros componentes de la composición farmacéutica.

(vii) Recubrimiento pelicular opcional

En realizaciones en las que la composición farmacéutica es una forma farmacéutica sólida oral, la forma farmacéutica sólida puede comprender además un recubrimiento pelicular hidrosoluble. Normalmente, el recubrimiento pelicular comprende al menos un polímero hidrófilo y el recubrimiento no afecta a la liberación inmediata o a las propiedades disuasorias del abuso de la composición farmacéutica. El recubrimiento pelicular puede proporcionar protección contra la humedad, aspecto potenciado, integridad mecánica aumentada, tragabilidad mejorada, sabor mejorado y/o enmascaramiento de olores.

Los recubrimientos peliculares son bien conocidos en la técnica, por ejemplo, algunos están disponibles en el mercado con el nombre comercial OPADRY®. Normalmente, un recubrimiento pelicular comprende al menos un polímero hidrófilo y al menos un plastificante. Los ejemplos de polímeros adecuados incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, metilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa, celulosa microcristalina y carragenano, polímeros acrílicos, alcohol polivinílico, polímeros aniónicos y catiónicos de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilatos, copolímeros de acrilatos y metacrilatos, copolímeros de etacrilato y metilmetacrilato, ftalato de acetato de polivinilo y goma laca. Los ejemplos de plastificantes adecuados incluyen citrato de trietilo (TEC), citrato de acetiltriethyl (ATEC), citrato de acetil tri-n-butilo (ATBC), sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo y triacetina. El recubrimiento pelicular puede comprender opcionalmente agentes adicionales tales como un agente colorante, una carga, un agente aromatizante, un agente de enmascaramiento del sabor, un tensioactivo, un agente antiadhesivo y/o un agente antiespumante. Se conocen bien en la técnica y/o se han detallado anteriormente ejemplos adecuados de estos agentes.

(viii) Realizaciones específicas

En realizaciones específicas, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 40 % en peso de un polisacárido no celulósico elegido de glucomanano o glucomanano y goma de xantano; de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 50 % en peso de un polímero gelificante hidrófilo elegido de óxido de polietileno, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio o combinaciones de los mismos; de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 60 % en peso de un sistema efervescente que comprende un ácido orgánico y un bicarbonato de metal alcalino; y un PAF elegido de oxicodona, oximorfona, hidrocodona, hidromorfona, codeína o morfina.

(b) Formas farmacéuticas

La forma física de la composición farmacéutica que se divulga en el presente documento puede variar y variará. En general, la composición farmacéutica es una forma farmacéutica sólida que se formula para la administración oral. La forma farmacéutica sólida puede ser una de diversas unidades de dosificación sólidas. Los ejemplos de unidades de dosificación sólidas adecuadas incluyen comprimidos, compactos, microgránulos, comprimidos encapsulados, píldoras y cápsulas. Dichas unidades de dosificación pueden prepararse usando métodos convencionales conocidos por aquellos en el campo de la formulación farmacéutica y se describen en los textos pertinentes, por ejemplo, en Genaro, A. R., editor. "Remington: The Science & Practice of Pharmacy", 21ª edición, 2006, Williams & Williams, y en "Physician's Desk Reference", 66ª edición, 2014, Personal de la RPD.

En realizaciones específicas, la unidad de dosificación sólida puede ser un comprimido. Los tipos de comprimidos incluyen comprimidos recubiertos, comprimidos sin recubrimiento, comprimidos obtenidos por compresión, comprimidos compactados, comprimidos moldeados, comprimidos en capas, comprimidos bicapa, comprimidos extruidos, comprimidos de múltiples partículas, comprimidos monolíticos y comprimidos matriciales.

En realizaciones en las que la forma farmacéutica sólida es un comprimido, el comprimido generalmente tiene una friabilidad no superior a aproximadamente el 1,0 %. En determinadas realizaciones, el comprimido puede tener una friabilidad inferior a aproximadamente el 1,0 %, inferior a aproximadamente el 0,5 %, inferior a aproximadamente el 0,3 %, inferior a aproximadamente el 0,2 %, inferior a aproximadamente el 0,1 %, inferior a aproximadamente el 0,05 % o inferior a aproximadamente el 0,01 %. En realizaciones de ejemplo, el comprimido tiene una friabilidad de cero.

(c) Propiedades de liberación *in vitro*

La composición farmacéutica que se divulga en el presente documento se formula de manera que el PAF se libera rápidamente de la composición. Por lo tanto, la composición se denomina composición farmacéutica de liberación inmediata. Como se usa en el presente documento, "liberación inmediata" se refiere a una liberación promedio de al

menos el 70 % del PAF en 45 minutos usando un ensayo de liberación *in vitro* aprobado por la USP. A diferencia de muchas composiciones de liberación inmediata, la composición farmacéutica que se divulga en el presente documento comprende una combinación de uno o más polisacáridos no celulósicos de alto peso molecular y uno o más polímeros gelificantes hidrófilos. La composición que se divulga, sin embargo, también comprende un sistema efervescente que facilita la disolución fácil de la composición y la liberación rápida del PAF de la composición.

La disolución *in vitro* del PAF de la composición farmacéutica que se divulga en el presente documento puede medirse usando un procedimiento aprobado por la USP. Por ejemplo, la disolución puede medirse usando un aparato de paleta de Tipo 2 aprobado por la USP, a una velocidad de paleta de 50 rpm o 100 rpm y una temperatura constante de $37 \pm 0,5$ °C. El ensayo de disolución puede realizarse en presencia de 500 ml, 900 ml o 1000 ml de un medio de disolución adecuado. Los ejemplos de medios de disolución adecuados incluyen agua, tampón de fosfato (pH 6,8), tampón de acetato (pH 4,5) y HCl 0,1 N.

Las composiciones farmacéuticas que se divulgan en el presente documento proporcionan una liberación inmediata del PAF. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede tener una liberación promedio de aproximadamente el 50 %, el 55 %, el 60 %, el 65 %, el 70 %, el 75 %, el 80 %, el 85 %, el 90 %, el 95 % o el 99 % del PAF en 45 minutos en la solución de disolución. En otras realizaciones, la composición farmacéutica puede tener una liberación promedio de aproximadamente el 50 %, el 55 %, el 60 %, el 65 %, el 70 %, el 75 %, el 80 %, el 85 %, el 90 %, el 95 % o el 99 % del PAF en 30 minutos en la solución de disolución.

(d) Propiedades disuasorias del abuso

Las composiciones farmacéuticas de dosificación sólida que se divulgan en el presente documento también tienen características disuasorias del abuso. La combinación de uno o más polisacáridos no celulósicos y polímeros gelificantes hidrófilos junto con el sistema efervescente transmite suficiente integridad mecánica (es decir, resistencia, dureza, etc.) a una composición de dosificación sólida de manera que la composición sea resistente a la trituración, la molienda, el corte o la pulverización para formar un polvo que comprende partículas pequeñas. Adicionalmente, debido a la presencia del uno o más polisacáridos no celulósicos y del uno o más polímeros gelificantes hidrófilos, se forma una mezcla viscosa o gel cuando la composición de dosificación sólida (o fracciones de la misma) se pone en contacto con un volumen pequeño de un disolvente adecuado a una diversidad de temperaturas.

La integridad mecánica de la composición farmacéutica de dosificación sólida puede evaluarse midiendo la dureza o resistencia a la trituración de la composición de dosificación sólida. La dureza de la composición de dosificación sólida puede medirse usando cualquiera de numerosos durómetros, que son bien conocidos en la técnica. En general, la composición de dosificación sólida tiene una dureza o resistencia a la trituración de al menos 98 N (10 kilopondios (kp)). En diversas realizaciones, la composición de dosificación sólida puede tener una dureza o resistencia a la trituración que varía de aproximadamente 98 N (10 kp) a aproximadamente 196 N (20 kp), de aproximadamente 196 N (20 kp) a aproximadamente 294 N (30 kp), de aproximadamente 294 N (30 kp) a aproximadamente 392 N (40 kp), o más de aproximadamente 392 N (40 kp). En determinadas realizaciones, la dureza o resistencia a la trituración de la composición de dosificación sólida es inferior a aproximadamente 490 N (50 kp).

La integridad mecánica de la composición farmacéutica de dosificación sólida también puede evaluarse midiendo la distribución de tamaño de partícula después de la trituración, la molienda o la pulverización de la composición en un aparato adecuado durante un período de tiempo específico. La composición de dosificación sólida puede molerse o molturarse en un molinillo de café, un molinillo de especias, un molinillo de nueces, un molino de café, una licuadora, un molino de alta cizalla, un molino de bolas, un comolino, un triturador de píldoras, un molinillo de comprimidos u otro aparato de molienda/molturación. En algunas realizaciones, más de aproximadamente el 10 %, más de aproximadamente el 20 %, más de aproximadamente el 30 %, más de aproximadamente el 40 % o más de aproximadamente el 50 % de las partículas formadas cuando la composición de dosificación sólida se somete a 6 minutos de molienda en un molinillo de café o molino de alta cizalla tienen un diámetro promedio superior a aproximadamente 250 micrómetros. En otras realizaciones, más de aproximadamente el 10 %, más de aproximadamente el 20 %, más de aproximadamente el 30 %, más de aproximadamente el 40 % o más de aproximadamente el 50 % de las partículas formadas cuando la composición de dosificación sólida se somete a 3 minutos de molienda en un molinillo de café o molino de alta cizalla tienen un diámetro promedio superior a aproximadamente 250 micrómetros. Debido a que la composición farmacéutica de dosificación sólida que se divulga en el presente documento es resistente a formar un polvo fino mediante trituración, molienda o pulverización, disuade del abuso por inhalación.

Adicionalmente, la composición farmacéutica de dosificación sólida que se divulga en el presente documento, ya sea entera, aplanada, rota, triturada o pulverizada, forma una mezcla viscosa o gel cuando se mezcla con un volumen pequeño de un solvente adecuado a una diversidad de temperaturas. El volumen del disolvente adecuado puede variar de aproximadamente 3 ml a aproximadamente 15 ml. En algunas realizaciones, el volumen puede ser de 5 ml y, en otras realizaciones, el volumen puede ser de 10 ml. Los disolventes adecuados incluyen agua, alcoholes tales como etanol, ácidos tales como ácido acético, zumo de frutas y mezclas de cualquiera de los anteriores. La

temperatura de extracción puede variar de aproximadamente 4 °C a aproximadamente 100 °C. En determinadas realizaciones, la temperatura de extracción puede ser aproximadamente la temperatura ambiente (es decir, aproximadamente 23-25 °C), aproximadamente 30 °C, aproximadamente 60 °C o aproximadamente 90 °C. La duración de la extracción puede variar de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 3 horas. En algunas realizaciones, la duración de la extracción puede ser de aproximadamente 30 minutos o aproximadamente 60 minutos. La viscosidad de la mezcla o gel impide que la mezcla o gel se extraiga a través de una aguja de jeringuilla de inyección. Como consecuencia, las composiciones farmacéuticas que se divulgan en el presente documento son resistentes al abuso por extracción, filtración y/o inyección.

10 **(II) Procesos para preparar composiciones farmacéuticas de dosificación sólida**

Otro aspecto de la divulgación abarca procesos para preparar formas farmacéuticas sólidas de las composiciones farmacéuticas que se divulgan en el presente documento. Los procesos comprenden: (a) formar una mezcla que comprende al menos un polisacárido no celulósico, al menos un polímero gelificante hidrófilo y un sistema efervescente, en donde el al menos un polisacárido comprende glucomanano; (b) conformar la mezcla en una unidad de dosificación sólida; y (c) calentar la unidad de dosificación sólida para formar la forma farmacéutica sólida. La forma farmacéutica sólida puede estar opcionalmente ranurada y opcionalmente puede recubrirse con un recubrimiento pelicular hidrosoluble.

20 **(a) Formar una mezcla**

La primera etapa del proceso comprende formar una mezcla que comprende los componentes de la composición farmacéutica, que se han detallado anteriormente en la sección (I)(a). En general, la mezcla comprende al menos un PAF, al menos un polisacárido no celulósico, al menos un polímero gelificante hidrófilo, un sistema efervescente que comprende un componente ácido y un componente básico, y un lubricante. Los componentes pueden combinarse en cualquier orden o pueden premezclarse en diversas combinaciones antes de combinarse entre sí. Por ejemplo, en una realización, el componente ácido del sistema efervescente puede coprocesarse con un polialquilenglicol o poloxámero antes de mezclarlo con el resto de los componentes. En otra realización, el PAF puede combinarse con algunos de los componentes antes de combinarlo con el resto de los componentes. Por lo tanto, es posible una diversidad de esquemas de mezcla ordenados.

La mezcla que comprende los componentes de la composición farmacéutica puede formarse mezclando, mezclando con rodillos, mezclando con tambores, mezclando por cizalla, mezclando en seco, troceado, moliendo, moliendo con rodillos, granulando, granulando en seco (con ejemplo, precompresión o compactación con rodillos), granulando en húmedo (por ejemplo, granulando en lecho fluido, granulando por alta cizalla) y otras técnicas de mezcla conocidas en la técnica.

35 **(b) Formación de una unidad de dosificación sólida**

El proceso comprende además conformar la mezcla de la etapa (a) en una unidad de dosificación sólida. Se han descrito unidades de dosificación sólidas adecuadas anteriormente en la sección (I)(b). Los medios de formación de unidades de dosificación sólidas son bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Gennaro, A. R., editor. "Remington: The Science & Practice of Pharmacy", 21ª edición, 2006, Williams & Williams, y en "Physician's Desk Reference", 66ª edición, 2014, Personal de la RPD. En realizaciones específicas, la unidad de dosificación sólida puede ser un comprimido. El comprimido puede ser un comprimido obtenido por compresión, un comprimido moldeado, un comprimido compactado o un comprimido prensado. En realizaciones de ejemplo, el comprimido puede formarse mediante compresión directa. La forma del comprimido puede variar. Las formas de los comprimidos incluyen redonda, ovalada, rectangular y triangular. El tamaño y el peso del comprimido pueden variar. En diversas realizaciones, la masa del comprimido puede variar de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1000 mg. En realizaciones de ejemplo, la masa del comprimido puede variar de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 500 mg. La unidad de dosificación sólida puede ranurarse seleccionando los troqueles y/o punzones apropiados.

50 **(c) Calentar la unidad de dosificación sólida**

El proceso comprende además calentar la unidad de dosificación sólida de la etapa (b). Esta etapa de calentamiento seca y cura la unidad de dosificación sólida, en donde la forma farmacéutica sólida curada puede tener propiedades o características mejoradas con respecto a una unidad de dosificación sólida sin curar. Por ejemplo, la etapa de calentamiento puede retirar el agua de la forma farmacéutica sólida, protegiendo de este modo el sistema efervescente de la efervescencia prematura. Adicionalmente, la etapa de calentamiento puede plastificar algunos de los polímeros, conduciendo de este modo a una resistencia aumentada a la trituración/pulverización y/o a una liberación más rápida del PAF.

En general, la etapa de calentamiento se produce a una temperatura inferior a aproximadamente 90 °C. En diversas realizaciones, la unidad de dosificación sólida puede calentarse a una temperatura de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 35 °C, de aproximadamente 35 °C a aproximadamente 40 °C, de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 45 °C, de aproximadamente 45 °C a aproximadamente 50 °C, de aproximadamente 50 °C a

aproximadamente 55 °C, de aproximadamente 55 °C a aproximadamente 60 °C, de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 65 °C, de aproximadamente 65 °C a aproximadamente 70 °C, de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 75 °C, de aproximadamente 75 °C a aproximadamente 80 °C, de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 85 °C o de aproximadamente 85 °C a aproximadamente 90 °C. En realizaciones específicas, la temperatura de calentamiento puede variar de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 85 °C.

La duración de la etapa de calentamiento puede variar y variará dependiendo de los componentes de la composición y de la temperatura de calentamiento. La duración de la etapa de calentamiento puede variar de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 20 horas. En algunas realizaciones, la duración de la etapa de calentamiento puede variar de aproximadamente 10 a aproximadamente 60 minutos, de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 horas, de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 horas, de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 horas, de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 horas o de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 horas. En general, cuanto mayor es la temperatura, más corto es el tiempo de calentamiento.

En realizaciones específicas, la unidad de dosificación sólida puede calentarse a una temperatura de aproximadamente 65 °C a aproximadamente 80 °C durante un período de tiempo que varía de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3 horas.

(d) Opcionalmente recubrir la forma farmacéutica sólida

La forma farmacéutica sólida puede recubrirse con un recubrimiento pelicular. Se han detallado recubrimientos peliculares adecuados anteriormente en la sección (I)(a)(viii). El recubrimiento opcional puede aplicarse a la unidad de dosificación sólida antes de la etapa de calentamiento, o el recubrimiento opcional puede aplicarse a la forma farmacéutica sólida después de la etapa de calentamiento.

Definiciones

Cuando se introducen componentes de las realizaciones que se describen en el presente documento, los artículos "un", "una", "el/la" y "dicho/a" pretenden significar que hay uno o más elementos. Las expresiones "que comprende/n", "que incluye/n" y "que tiene/n" pretenden ser inclusivas y significan que puede haber componentes adicionales además de los componentes enumerados.

Si los componentes que se describen en el presente documento tienen centros asimétricos, se prevén todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, a menos que se indique específicamente la estereoquímica o la forma isomérica específica.

Como se usa en el presente documento, "disuasorio del abuso" se refiere a cualquier propiedad o característica de una composición farmacéutica que reduce el potencial de abuso del principio activo o principios activos en la composición.

El término "goma" o la expresión "goma natural" se refieren a polisacáridos hidrosolubles y/o hinchables en agua derivados de fuentes naturales, o derivados modificados estructuralmente de los mismos, que son capaces de formar geles muy viscosos incluso a bajas concentraciones.

La expresión "polímero gelificante hidrófilo" se refiere a un polímero con afinidad por el agua de manera que absorbe fácilmente agua o una solución acuosa y/o se hincha cuando entra en contacto con agua o una solución acuosa para formar una mezcla viscosa o gel.

Como se usa en el presente documento, "liberación inmediata" se refiere a una liberación promedio de al menos el 70 % del PAF en 45 minutos usando un procedimiento de liberación *in vitro* aprobado por la USP.

Habiendo descrito la invención en detalle, será evidente que son posibles modificaciones y variaciones sin apartarse del alcance de la invención definida en las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se incluyen para ilustrar las composiciones farmacéuticas reivindicadas y procesos para su fabricación.

Ejemplo 1: Preparación de las Formulaciones 1-3

Se preparó un lote de 50 g de cada formulación que se presenta a continuación en la Tabla 1 combinando todos los componentes excepto el estearato de magnesio en una bolsa de plástico y combinando manualmente la mezcla durante 5 minutos. Después se añadió el estearato de magnesio y la mezcla se mezcló durante 2-3 minutos adicionales. Después, las combinaciones se comprimieron en comprimidos ovalados usando una prensa de comprimidos Natoli de estación única con una fuerza de compresión de aproximadamente 21 kN. Los comprimidos

se colocaron en una bandeja de aluminio y se curaron en un horno de laboratorio calentándolos a 80 °C durante 3 horas.

Ingrediente	Formulación 1		Formulación 2		Formulación 3	
	mg/comprimido	% en p/p	mg/comprimido	% en p/p	mg/comprimido	% en p/p
HCl de oxycodona	30,84	6,56	30,84	6,17	30,84	5,51
Ácido L-(+)-tartárico, extra fino	122,00	25,96	122,00	24,40	122,00	21,79
PEG 3350	7,05	1,5	7,05	1,41	7,05	1,26
Effer-Soda® 12	104,00	22,13	104,00	20,80	104,00	18,57
Polyox N10 LEO (100.000)	103,40	22,00	103,40	20,68	103,40	18,46
Hidroxitolueno butilado	0,06	0,013	0,06	0,012	0,06	0,011
Ácido cítrico, anhidro	4,70	1,00	4,70	0,94	4,70	0,84
Polyox WSR 301 NF LEO (4 millones)	4,25	0,90	4,25	0,85	4,25	0,76
Glucomanano	90,60	19,28	120,60	24,12	120,60	21,54
Klucel HF (HPC) (1,15 millones)	0	0	0	0	60,00	10,71
Estearato de magnesio	3,10	0,66	3,10	0,62	3,10	0,55
Total	470,00	100,00	500,00	100,00	560,00	100,00

5 Ejemplo 2: Análisis de disolución de las Formulaciones 1-3

La liberación *in vitro* de clorhidrato de oxycodona se determinó usando un ensayo aprobado por la USP. Los parámetros de disolución fueron: Aparato USP de Tipo 2 (paletas), 50 rpm y 500 ml de agua o HCl 0,1 N, a 37 ° ± 0,5 °C. La cantidad de HCl de oxycodona en el líquido de disolución se determinó a intervalos regulares. Los datos de disolución se presentan en las Tablas 2 y 3. Las tres formulaciones presentaron una liberación inmediata del principio activo.

Tiempo (minutos)	% de HCl de oxycodona disuelto			
	Formulación 1		Formulación 2	
	Comprimido sin curar	Comprimido curado	Comprimido sin curar	Comprimido curado
5	67,0	65,6	73,7	63,6
10	89,0	88,7	86,6	89,1
15	90,2	90,6	89,0	91,2
20	90,6	90,7	89,5	91,4
30	90,4	91,0	89,5	90,9
45	90,0	90,3	90,3	92,0

Tiempo (minutos)	% de HCl de oxycodona disuelto	
	Formulación 2	Formulación 3
5	70,6	49,9
10	95,3	81,6
15	97,0	95,4
20	96,9	97,4
30	96,6	97,5
45	98,2	97,5

Ejemplo 3: Ensayos de disuasión de abuso - Trituración

- Se molieron comprimidos curados de las Formulaciones 1-3 en condiciones de alta cizalla con un molinillo de café Cuisinart DCG-20N. El molinillo se detuvo durante 30 segundos después de cada 30 segundos de molienda durante un tiempo de molienda total de 3 minutos (es decir, seis pulsos de 30 segundos). Los productos molidos se caracterizaron mediante análisis de tamaño de partícula. La Tabla 4 presenta los datos de tamaño de partícula de los experimentos de molienda, con el tamaño de partícula publicado superior a 500 µm, de 250-500 µm e inferior a 250 µm. En general, las partículas superiores a 250 µm se consideran difíciles de inhalar y, por lo tanto, se supone que las formulaciones que dan como resultado una fracción grande de partículas superiores a 250 µm tienen una mejor disuasión contra esta vía de abuso.

	Fracción en peso		
	>500 µm	250-500 µm	<250 µm
Formulación 1	4,1	25,8	62,9
Formulación 2	3,3	26,7	66,6
Formulación 3	2,4	23,1	72,7

Ejemplo 4: Ensayos de disuasión de abuso - Extracción con disolventes

- Se sometieron a ensayo comprimidos de las Formulaciones 1-3 para determinar cuánta oxycodona se podía extraer con diversos disolventes y a diversas temperaturas. Cuanto menos principio activo se extrae, mejor es la disuasión proporcionada por la formulación contra el abuso de la administración IV.

- En un ensayo, los comprimidos curados de las Formulaciones 2 y 3 se cortaron en 8 trozos con una hoja de afeitar y los trozos resultantes se extrajeron (sin agitación) con 5 ml o 10 ml de agua o etanol al 95 % durante 30 minutos a temperatura ambiente, 60 °C o 90 °C. Al final del período de extracción, el líquido sobrenadante se filtró a través de un tapón de algodón en una jeringuilla. La cantidad de HCl de oxycodona en el extracto se determinó mediante HPLC y se expresó como una fracción de la cantidad total de HCl de oxycodona en los comprimidos. Los resultados se muestran en la Tabla 5.

Muestra	Disolvente de extracción	Temperatura de extracción	Volumen de extracción (ml)	Volumen recuperado (ml)	Cantidad de oxycodona extraída	
					mg	% (en teoría)
F2	Agua	Temperatura ambiente	5	1,1	6,4	21,2
F3	Agua	Temperatura ambiente	5	0,6	4,0	13,4
F2	Agua	Temperatura ambiente	10	3,3	8,7	29,1
F3	Agua	Temperatura ambiente	10	1,4	4,1	13,7
F2	EtOH al 95 %	Temperatura ambiente	5	3,1	5,4	17,9
F3	EtOH al 95 %	Temperatura ambiente	5	3,1	3,0	10,0
F2	EtOH al 95 %	Temperatura ambiente	10	7,1	7,1	23,8
F3	EtOH al 95 %	Temperatura ambiente	10	7,1	4,0	13,5
F2	Agua	90 °C	5	0,6	2,4	7,9
F3	Agua	90 °C	5	0,9	3,1	10,3
F2	Agua	90 °C	10	4,4	11,8	39,3
F3	Agua	90 °C	10	3,6	9,7	32,3
F2	EtOH al 95 %	60 °C	5	3,1	9,0	29,9
F3	EtOH al 95 %	60 °C	5	2,9	7,6	25,4
F2	EtOH al 95 %	60 °C	10	7,2	9,0	30,2
F3	EtOH al 95 %	60 °C	10	6,8	6,4	21,3

5 En otro ensayo, los comprimidos curados de las Formulaciones 1, 2 y 3 se molieron en partículas como se ha descrito anteriormente y las partículas se extrajeron (sin agitación) con 10 ml de agua o etanol al 95 % durante 30 minutos a temperatura ambiente, 60 °C o 90 °C. Al final del período de extracción, el líquido sobrenadante se filtró a través de un tapón de algodón en una jeringuilla. La cantidad de HCl de oxycodona en el extracto se determinó mediante HPLC y se expresó como una fracción de la cantidad total de HCl de oxycodona en los comprimidos. Los resultados se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6. Datos de extracción de comprimidos pulverizados - Formulaciones 1-3

Muestra	Disolvente de extracción	Temperatura de extracción	Volumen recuperado (ml)	Cantidad de oxycodona extraída	
				mg	% (en teoría)
F1	Agua	Temperatura ambiente	7,8	11,21	37,4
F2	Agua	Temperatura ambiente	6,0	7,99	26,6
F3	Agua	Temperatura ambiente	6,5	6,18	20,6
F1	EtOH al 95 %	Temperatura ambiente	7,0	4,39	14,6
F2	EtOH al 95 %	Temperatura ambiente	6,9	5,76	19,2
F3	EtOH al 95 %	Temperatura ambiente	6,3	7,40	24,7
F1	Agua	90 °C	8,2	17,40	58,0
F2	Agua	90 °C	8,2	12,24	40,8
F3	Agua	90 °C	8,1	9,50	31,7
F1	EtOH al 95 %	60 °C	7,0	8,05	26,8
F2	EtOH al 95 %	60 °C	7,0	10,02	33,4
F3	EtOH al 95 %	60 °C	4,5	9,05	30,2

10 Ejemplo 5: Preparación de las Formulaciones 4 y 5

Se prepararon formulaciones, se comprimieron y se curaron esencialmente como se describe en el Ejemplo 1 usando los ingredientes enumerados en la Tabla 7.

Tabla 7. Composiciones de las Formulaciones 4 y 5

Ingrediente	Formulación 4		Formulación 5	
	mg/comprimido	% en p/p	mg/comprimido	% en p/p
HCl de oxycodona	30,84	6,43	30,84	6,17
Ácido L-(+)-tartárico, extra fino	122,00	25,42	122,00	24,40
PEG 3350	7,05	1,47	7,05	1,41
Effer-Soda® 12	104,00	21,67	104,00	20,80
Polyox N10 LEO (100.000)	103,40	21,54	103,40	20,68
Hidroxitolueno butilado	0,06	0,01	0,06	0,01
Ácido cítrico, anhidro	4,70	0,98	4,70	0,94
Polyox WSR 301 NF LEO (4M)	4,25	0,89	4,25	0,85
Glucomanano	40,00	8,33	60,00	12,00
Carboximetilcelulosa de sodio (30.000)	20,00	4,17	20,00	4,00
Metocel K100M CR (250.000)	30,00	6,25	30,00	6,00
Goma de xantano (Vanzan NF)	10,60	2,21	10,60	2,12
Estearato de magnesio	3,10	0,65	3,10	0,62
Total	480,00	100,00	500,00	100,00

15

Ejemplo 6: Ensayos de disuasión de abuso - Extracción con disolventes

20 Los comprimidos curados de las Formulaciones 4 y 5 se cortaron en 8 trozos con una hoja de afeitar y los trozos resultantes se extrajeron (sin agitación) con 5 ml o 10 ml de agua o etanol al 95 % durante 30 minutos a temperatura ambiente, 60 °C o 90 °C. Al final del período de extracción, el líquido sobrenadante se filtró a través de un tapón de

algodón en una jeringuilla. La cantidad de HCl de oxicodona en el extracto se determinó mediante HPLC y se expresó como una fracción de la cantidad total de HCl de oxicodona en los comprimidos. Los resultados se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8. Datos de extracción de comprimidos cortados - Formulaciones 4 y 5						
Muestra	Disolvente de extracción	Temperatura de extracción	Volumen de extracción (ml)	Volumen recuperado (ml)	Cantidad de oxicodona extraída	
					mg	% (en teoría)
F4	Agua	Temperatura ambiente	5	0,9	3,1	10,3
F5	Agua	Temperatura ambiente	5	0,9	2,4	8,1
F4	Agua	Temperatura ambiente	10	2,9	6,4	21,2
F5	Agua	Temperatura ambiente	10	3,4	5,7	18,9
F4	EtOH al 95 %	Temperatura ambiente	5	3,1	5,3	17,8
F5	EtOH al 95 %	Temperatura ambiente	5	3,1	4,7	15,8
F4	EtOH al 95 %	Temperatura ambiente	10	7,2	6,4	21,2
F5	EtOH al 95 %	Temperatura ambiente	10	7,1	5,3	17,7
F4	Agua	90 °C	5	1,5	5,6	18,8
F5	Agua	90 °C	5	1,5	3,3	11,1
F4	Agua	90 °C	10	5,7	10,6	35,4
F5	Agua	90 °C	10	4,9	10,3	34,4
F4	EtOH al 95 %	60 °C	5	3,2	9,0	30,1
F5	EtOH al 95 %	60 °C	5	3,2	8,2	27,4
F4	EtOH al 95 %	60 °C	10	7,2	9,4	31,4
F5	EtOH al 95 %	60 °C	10	7,0	9,8	32,8

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende al menos un principio activo farmacéutico (PAF) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al menos un polisacárido no celulósico, al menos un polímero gelificante hidrófilo y un sistema efervescente, en donde el al menos un polisacárido no celulósico comprende glucomanano.
2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el sistema efervescente facilita la disolución rápida de al menos un PAF de la composición de manera que la composición libera al menos aproximadamente el 70 % del al menos un PAF en aproximadamente 45 minutos cuando la disolución se mide usando un procedimiento de liberación *in vitro* aprobado por la USP.
3. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1 o 2, en donde la combinación del al menos un polisacárido no celulósico, el al menos un polímero gelificante hidrófilo y el sistema efervescente transmite integridad mecánica de manera que la composición es resistente a la trituración, la molienda, el corte o la pulverización para formar un polvo.
4. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el al menos un polisacárido no celulósico está presente en una cantidad de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 60 % en peso de la composición farmacéutica.
5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, en donde el al menos un polisacárido no celulósico comprende además goma de xantano.
6. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el al menos un polímero gelificante hidrófilo es un éter de celulosa, un óxido de polialquileno, un ácido poliacrílico o una combinación de los mismos; y el al menos un polímero gelificante hidrófilo está presente en una cantidad de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 80 % en peso de la composición farmacéutica.
7. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el sistema efervescente comprende a) un componente ácido elegido de un ácido orgánico, un ácido inorgánico o una combinación de los mismos, y b) un componente básico elegido de un bicarbonato de metal alcalino, un bicarbonato de metal alcalinotérreo, un carbonato de metal alcalino, un carbonato orgánico o una combinación de los mismos; y el sistema efervescente está presente en una cantidad de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 90 % en peso de la composición farmacéutica.
8. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el al menos un PAF es un opioide o una combinación de un opioide y un analgésico no opioide, y el opioide es oxycodona, oximorfona, hidrocodona, hidromorfona, codeína o morfina.
9. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el al menos un polisacárido no celulósico es glucomanano o una combinación de glucomanano y goma de xantano; el al menos un polímero gelificante hidrófilo es óxido de polietileno, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio o una combinación de los mismos; y el sistema efervescente comprende un ácido orgánico y un bicarbonato de metal alcalino.
10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, en donde el al menos un polisacárido no celulósico está presente en una cantidad de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 40 % en peso de la composición farmacéutica; el al menos un polímero gelificante hidrófilo está presente en una cantidad de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 50 % en peso de la composición farmacéutica; y el sistema efervescente está presente en una cantidad de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 60 % en peso de la composición farmacéutica.
11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en donde el al menos un PAF es oxycodona, oximorfona, hidrocodona, hidromorfona, codeína o morfina.
12. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en donde el al menos un PAF es oxycodona.
13. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición farmacéutica es una forma farmacéutica sólida.
14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, en donde la forma farmacéutica sólida es un comprimido.
15. Un proceso para preparar la forma farmacéutica sólida de la composición farmacéutica de la reivindicación 13, en donde el proceso comprende:
- a) formar una mezcla que comprende el al menos un PAF o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el al menos un polisacárido no celulósico, el al menos un polímero gelificante hidrófilo y el sistema efervescente, en

donde el al menos un polisacárido no celulósico comprende glucomanano;
b) conformar la mezcla en una unidad de dosificación sólida; y
c) calentar la unidad de dosificación sólida para producir la forma farmacéutica sólida.

- 5 16. El proceso de la reivindicación 15, en donde la etapa (c) comprende calentar a una temperatura de 50 °C a 85 °C.