

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 414 856**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
A61K 47/18 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61P 25/30 (2006.01)
A61P 25/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2009 E 09831343 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2013 EP 2379111**

54 Título: **Formulaciones de fármaco narcótico con potencial de adicción disminuido**

30 Prioridad:

12.12.2008 US 122117 P

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

23.07.2013

73 Titular/es:

**PALADIN LABS INC. (100.0%)
6111 Royalmount Avenue, Suite 102
Montreal, QC H4P 2T4, CA**

72 Inventor/es:

**VINSON, ROBERT;
GOSSELIN, PATRICK y
BETANCOURT, AIMESTHER, OJITO**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 414 856 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 fármaco narcótico con potencial de adicción disminuido

Campo de la invención

5 La presente solicitud se refiere en general a formulaciones de fármaco novedosas. En una realización representativa, la presente solicitud se refiere a nuevas formulaciones de una sal farmacéuticamente aceptable de un fármaco narcótico, tal como de metadona (6-(dimetilamino)-4,4-difenilheptan-3-ona, un opioide sintético) que tiene un potencial de adicción disminuido. La solicitud incluye además un método para obtener esta formulación.

Antecedentes de la invención

10 Se sabe que los toxicómanos y/o drogadictos toman una forma farmacéutica que contiene un analgésico opioide, tal como oxicodona, morfina o metadona, y lo aplastan, cortan, muelen, mastican o disuelven en agua o en alcohol, y o bien lo calientan o bien lo enfrían con el fin de extraer posteriormente el componente opioide de la mezcla.

El extracto, que tiene una cantidad significativa o incluso una cantidad completa del fármaco, se hace disponible para su absorción inmediata mediante 1) inyección, 2) inhalación o 3) consumo oral.

15 Se conoce en la técnica el uso de agentes de aumento de la viscosidad o gelificantes (por ejemplo poli(alcohol vinílico), HPMC, poli(óxido de etileno), etc.) para evitar la extracción de opioides de preparaciones farmacéuticas de dosificación sólidas. Además, se han usado agentes irritantes del tejido nasal, tales como laurilsulfato de sodio para impedir la extracción de principios activos. Alternativamente, también se han evaluado agentes eméticos (tales como sulfato de zinc) así como formulaciones farmacéuticas que contienen un agonista de opioide, antagonista de opioide o un agente de sabor amargo (un compuesto químico amargo usado como agente de aversión) (Kumar *et al.*, 2007, Palermo *et al.*, 2001, Kaiko *et al.*, 2001, Oshlack *et al.*, 2003) para disminuir la capacidad de extracción de fármacos tales como metadona.

20 La solicitud de patente estadounidense 2006/0104909 (Vaghefi *et al.*) proporciona ejemplos de composiciones farmacéuticas de liberación controlada, resistentes a la adicción, en las que se humedece una cantidad eficaz de un principio activo con un material de recubrimiento o se distribuye por toda una matriz que es insoluble en agua y que no resulta afectada a un pH inferior a aproximadamente 6. Se conocen ejemplos de polímeros gelificantes o agentes de aumento de la viscosidad para evitar la filtración: véase, por ejemplo, la solicitud de patente estadounidense n.º 2007/0264327 (Acura Pharmaceuticals). De manera importante, estos ejemplos se usan para productos farmacéuticos de liberación sostenida, controlada o lenta, en los que el principio farmacéutico activo se libera lentamente de la composición a lo largo de un periodo de tiempo prolongado (es decir, 8-24 horas).

30 Los documentos US-A-3.885.027 y US-A-3.980.766 enseñan composiciones sólidas que comprenden una cantidad eficaz de un agente terapéutico que contiene amina para el tratamiento de terapia de mantenimiento de la adicción a fármacos narcóticos, tales como metadona o sus sales ácidas; y un agente alcalinizante sólido que puede ingerirse como agente de precipitación. Como agentes alcalinizantes se enseñan carbonatos, bicarbonatos, fosfatos y fosfatos ácidos solubles de metales alcalinos y metales alcalinotérreos.

35 Sigue habiendo la necesidad de nuevas formulaciones que dificulten, si no imposibiliten, que los individuos extraigan fármacos, tales como metadona, de productos farmacéuticos con el fin de reducir el potencial para la adicción a fármacos. En particular, se necesitan nuevas formulaciones que puedan usarse con productos farmacéuticos de liberación inmediata. De interés significativo son las formulaciones que contienen metadona.

40 Las nuevas formulaciones, aunque tengan propiedades resistentes a la adicción, deben permitir que el principio farmacéutico activo sea soluble en el tracto gastrointestinal y que tengan una actividad farmacológica deseada. En el caso de los opiodes, la actividad farmacológica debería ser un efecto analgésico.

Sumario de la invención

45 Según un aspecto de la presente solicitud, se proporciona una formulación farmacéutica oral que dificulta la extracción de un principio activo, en particular en disolventes acuosos y alcohólicos, y por tanto evita o al menos reduce significativamente el potencial de adicción, mientras permite que la formulación farmacéutica libere el principio farmacéutico activo en el tracto gastrointestinal tras su ingestión para permitir el efecto farmacológico deseado. La formulación incluye una sal farmacéuticamente aceptable de un fármaco narcótico, en la que el fármaco narcótico tiene una estructura química que incluye una o más amina(s) protonada(s) cargada(s) positivamente y un agente alcalinizante para reducir la solubilidad del fármaco narcótico en una disolución no ácida, seleccionándose dicho agente alcalinizante de meglumina, monoetanolamina, dietanolamina y trietanolamina.

Descripción detallada

La presente solicitud describe formulaciones que son adecuadas para muchos principios farmacéuticos activos, pero es más relevante para fármacos narcóticos, incluyendo pero sin limitarse a los opioides oxicodona, morfina, hidromorfona, hidrocodona y metadona, entre otros. Una propiedad fisicoquímica requerida por el principio

farmacéutico activo para permitir que la presente invención confiera capacidad de extracción disminuida del fármaco es la necesidad de que el agente farmacéutico sea un fármaco ácido con una estructura química que contenga al menos un grupo amina protonado cargado positivamente.

5 Los agentes alcalinizantes o basificantes (por ejemplo meglumina) reducen o restringen la solubilidad en agua de la molécula ácida o de amina. La solubilidad de un compuesto orgánico en disoluciones acuosas puede alterarse mediante la adición de sales inorgánicas debido a un fenómeno denominado efecto de precipitación con sales. Los agentes alcalinizantes pueden añadirse a compuestos que tienen aminas protonadas cargadas positivamente para convertirlas en bases libres no cargadas que son menos solubles en agua que las aminas protonadas cargadas positivamente. La meglumina es fuertemente alcalina y se usa en formulaciones farmacéuticas como agente de ajuste del pH.

10 Los agentes alcalinizantes que pueden usarse en las formulaciones según la presente solicitud son meglumina, monoetanolamina, dietanolamina y trietanolamina.

15 Las formas farmacéuticas orales (por ejemplo comprimidos, cápsulas o comprimidos oblongos) que combinan un opioide tal como metadona y un agente alcalinizante tal como meglumina se fabrican mediante mezclado en seco y compresión directa, en consonancia con prácticas conocidas en la técnica aplicable. Las formulaciones de fármaco según la presente solicitud pueden fabricarse a través de mezclado en seco, a través de granulación acuosa o a través de granulación en seco. La formulación puede estar en forma de una cápsula, comprimido oblongo, píldora o un comprimido fabricado por compresión. La formulación puede comprimirse o encapsularse.

20 Particularmente, en un segundo aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para fabricar la formulación de fármaco de la invención tal como se definió anteriormente, procedimiento que incluye una etapa de

- a) combinar los constituyentes de la formulación de fármaco a través de mezclado en seco;
 - b) combinar los constituyentes de la formulación de fármaco a través de granulación acuosa; o
 - c) combinar los constituyentes de la formulación de fármaco a través de granulación en seco;
- en la que la formulación preferiblemente se comprime o encapsula.

25 Más adelante se proporcionan ejemplos de formulaciones farmacéuticas que contienen una combinación de meglumina. También se prevén otras combinaciones.

30 La solubilidad del clorhidrato de metadona en agua puede obtenerse mediante la adición de un agente alcalinizante. La tabla 1, mostrada a continuación, muestra la reducción en la solubilidad de clorhidrato de metadona con diversos agentes alcalinizantes en diferentes razones molares. La reducción en porcentaje en la solubilidad se expresa en comparación con la solubilidad del clorhidrato de metadona sin un agente alcalinizante.

Tabla 1: Efecto del agente alcalinizante sobre la reducción en la solubilidad del clorhidrato de metadona en agua

Agente alcalinizante	Razón molar de metadona / agente alcalinizante (mol/mol)	Reducción de la solubilidad en agua (%)
Meglumina	0,3	>90
	0,6	>80
	1,2	>70
	1,5	>60
NaHCO ₃ (Ejemplo de ref.)	0,012	>90
	0,2	>30
Na ₂ SO ₄ (Ejemplo de ref.)	0,014	>60

35 Según una realización de la presente solicitud, se usa un agente alcalinizante para reducir o impedir la solubilidad de la metadona. La tabla 2 muestra el intervalo de composiciones para comprimidos compresibles convencionales que se ha encontrado que es adecuado para este fin. Incluyen diluyentes y disgregantes, cargas y lubricantes de comprimido compresible convencionales, tal como se conoce generalmente en la técnica.

Tabla 2: Formulaciones de metadona - agente alcalinizante resistentes a la adicción

Nombre del componente	Intervalo en % en peso
Clorhidrato de metadona	1-5
Agente alcalinizante	0,5-10
Diluyente y disgregante de comprimido compresible	20-80
Carga de comprimido compresible	20-80
Lubricante de comprimido	0,1-5

5 Cuando la formulación sólida de la tabla 2 se aplasta o dispersa en una disolución acuosa, la presencia del agente alcalinizante reduce significativamente la solubilidad de la metadona. Por tanto, la metadona precipita junto con otros componentes fuera de la disolución y queda retenida por ejemplo en filtros convencionales usados para preparar una disolución para uso ilícito de fármacos, por ejemplo inyección intravenosa. En un comprimido de 1 gramo, puede haber 0,029 – 0,14 mmoles de clorhidrato de metadona (peso molecular = 345,9) y 0,26 – 1,2 mmoles de agente alcalinizante, dependiendo de qué agente alcalinizante se escoja (oscilando el peso molecular entre, por ejemplo, 84,0 para NaHCO₃ y 195,2 para meglumina).

10 La tabla 3 ilustra formulaciones a base de meglumina según un aspecto de la presente solicitud. Estas formulaciones incluyen diluentes y disgregantes, cargas y lubricantes de comprimido compresible convencionales, tal como se conoce generalmente en la técnica.

Tabla 3: Formulaciones de metadona – meglumina resistentes a la adicción

Nombre del componente	Intervalo en % en peso
Clorhidrato de metadona	1-5
Meglumina	0,5-10
Diluyente y disgregante de comprimido compresible	20-80
Carga de comprimido compresible	20-80
Lubricante de comprimido	0,1-5

La tabla 4 muestra una realización particular de una formulación de comprimido según la presente solicitud. Pueden añadirse a la formulación un colorante farmacéuticamente aceptable, así como un recubrimiento protector.

15 Tabla 4: Formulaciones de metadona – meglumina resistentes a la adicción

Nombre del componente	Intervalo en % en peso
Clorhidrato de metadona	1-5
Meglumina	0,5-10
Celulosa	20-80
Lactosa	20-80
Estearato de magnesio	0,1-5
Colorante	0,01-5

20 Se prepararon comprimidos según las realizaciones enumeradas en las tablas 2-4 que contenían diversas cantidades de meglumina junto con excipientes directamente compresibles convencionales seleccionados. Entonces se aplastaron los comprimidos usando un almirez/mano de almirez. Se transfirió el polvo a un vial de vidrio y se diluyó en el disolvente de extracción. Entonces se sometieron las disoluciones a diferentes tratamientos: 1) calentamiento a 100°C, 2) enfriamiento por debajo de 0°C y 4) agitación magnética a 1100 rpm. Se filtraron las disoluciones usando un filtro para jeringuilla BD de 5 ml con membrana de nailon (tamaño de poro 0,45 µm) y se evaluaron para determinar la liberación de metadona en el disolvente de extracción.

25 Las formulaciones con metadona sola (ejemplo 1) demostraron que podía extraerse más del 60% de la metadona usando agua como disolvente; la adición de componentes distintos de meglumina mostrada en la tabla 4 permitió que se recuperara ligeramente menos metadona en diversas disoluciones alcohólicas. La adición de meglumina,

como en los ejemplos 2-6 descritos más adelante, disminuyó la extracción de metadona con agua hasta menos del 20% de la metadona total disponible en la formulación de comprimido. Además, se observó una solubilidad disminuida en disoluciones alcohólicas de hasta el 95% en formulaciones que contenían agentes alcalinizantes.

5 Los expertos en la técnica pueden realizar modificaciones y variaciones a las realizaciones particulares sin apartarse del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

10 Se usan pruebas de disolución para determinar cómo se libera un fármaco de preparaciones farmacéuticas orales sólidas, tales como comprimidos y cápsulas. Estas pruebas se realizan para garantizar que el fármaco se libera de la preparación oral y generalmente debe disolverse en el fluido del tracto gastrointestinal (GI) para permitir el efecto farmacológico deseado. De hecho, se requiere la disolución del fármaco en fluidos fisiológicos para la absorción del fármaco del tracto GI a la circulación sanguínea para ejercer su efecto fisiológico deseado.

Pueden usarse varias disoluciones o medios de disolución para simular la disolución en el tracto gastrointestinal. Estos incluyen fluido gástrico simulado (SGF) y ácido clorhídrico (HCl) 0,1 N, entre otros.

15 Tal como se muestra en la figura 1, las formulaciones que contenían meglumina demostraron una rápida disolución en medios ácidos de fluido gástrico simulado. Sin embargo, estas formulaciones impidieron la solubilidad/disolución de la metadona en medios acuosos en comparación con una formulación que no contenía meglumina (figura 2). Estos resultados demuestran que las propiedades resistentes a la adición del uso de agentes alcalinizantes con o sin polímeros tal como se describe en esta solicitud no impiden la disolución fisiológica del producto de fármaco en fluido de tracto gastrointestinal fisiológico simulado.

Breve descripción de los dibujos

20 Figura 1: Perfiles de disolución comparativos de formulaciones de metadona en medios gástricos simulados (SGF) con diversas combinaciones de metadona y meglumina; y

Figura 2: Perfiles de disolución comparativos de formulaciones de metadona en agua con diversas combinaciones de metadona y meglumina.

Ejemplos

25 Los siguientes ejemplos proporcionan composiciones farmacéuticas específicas usando la presente invención; sin embargo, el alcance de la invención no se limita a estos ejemplos.

Ejemplo 1

Preparación de comprimidos que contienen metadona

30 En primer lugar se tamizaron todos los componentes en un tamiz de 30 de malla. Se mezclaron lactosa (1,5 gramos) y metadona (0,1 gramos) en una mezcladora tipo V durante aproximadamente 5 minutos a 25 RPM. Se combinaron por separado celulosa microcristalina (4,3 gramos) y lactosa (2,9 gramos) en una mezcladora tipo V, se mezclaron durante aproximadamente 2 minutos a 25 RPM. Entonces se combinaron las dos mezclas. Se añadió colorante azul FD&C (0,003 gramos) a la celulosa microcristalina (1,2 gramos) en una mezcladora tipo V y se mezcló durante aproximadamente 2 minutos a 25 RPM. Se añadió esta mezcla a la mezcla combinada previamente, se mezcló en la mezcladora tipo V durante 15 minutos a 25 RPM y entonces se añadió estearato de magnesio (0,1 gramos) y se mezcló durante aproximadamente 2 minutos a 25 RPM. Entonces se usó esta mezcla final para crear comprimidos (peso del comprimido: 100 mg) mediante compresión directa usando una prensa hidráulica con troquel de 8 mm de diámetro en combinación con punzones superiores e inferiores cóncavos convencionales.

Ejemplo 2

40 Preparación de comprimidos que contienen metadona y un 1% en peso de meglumina en una razón molar de 0,6 (metadona/meglumina)

45 En primer lugar se tamizaron todos los componentes en un tamiz de 30 de malla. Se mezclaron lactosa (1,4 gramos), meglumina (0,1 gramos) y metadona (0,1 gramos) en una mezcladora tipo V durante aproximadamente 5 minutos a 25 RPM. Se combinaron por separado celulosa microcristalina (4,3 gramos) y lactosa (2,9 gramos) en una mezcladora tipo V, se mezclaron durante aproximadamente 2 minutos a 25 RPM. Entonces se combinaron las dos mezclas. Se añadió colorante azul FD&C (0,03 gramos) a la celulosa microcristalina (1,2 gramos) en una mezcladora tipo V y se mezcló durante aproximadamente 2 minutos a 25 RPM. Se añadió esta mezcla a la mezcla combinada previamente, se mezcló en la mezcladora tipo V durante 15 minutos a 25 RPM y entonces se añadió estearato de magnesio (0,1 gramos) y se mezcló durante aproximadamente 2 minutos a 25 RPM. Entonces se usó esta mezcla final para crear comprimidos (peso del comprimido: 100 mg) mediante compresión directa usando una prensa hidráulica con troquel de 8 mm de diámetro en combinación con punzones superiores e inferiores cóncavos convencionales.

Ejemplo 3

Preparación de comprimidos que contienen metadona y un 2% en peso de meglumina en una razón molar de 1,4 (metadona/meglumina)

5 En primer lugar se tamizaron todos los componentes en un tamiz de 30 de malla. Se mezclaron lactosa (14,0 gramos), meglumina (2,0 gramos) y metadona (5,0 gramos) en una mezcladora tipo V durante aproximadamente 5 minutos a 25 RPM. Se combinaron por separado celulosa microcristalina (18,0 gramos) y lactosa (28,0 gramos) en una mezcladora tipo V, se mezclaron durante aproximadamente 2 minutos a 25 RPM. Entonces se combinaron las dos mezclas. Se añadió celulosa microcristalina (32,0 gramos) a la mezcla combinada previamente, se mezcló en la mezcladora tipo V durante 15 minutos a 25 RPM y entonces se añadió estearato de magnesio (1,0 gramos) y se mezcló durante aproximadamente 2 minutos a 25 RPM. Entonces se usó esta mezcla final para crear comprimidos (peso del comprimido: 500 mg) mediante compresión directa usando una prensa hidráulica con troquel de 10 mm de diámetro en combinación con punzones superiores e inferiores cóncavos convencionales.

Ejemplo 4

15 Preparación de comprimidos que contienen metadona y un 0,5% en peso de meglumina en una razón molar de 1,1 (metadona/meglumina)

20 En primer lugar se tamizaron todos los componentes en un tamiz de 30 de malla. Se mezclaron lactosa (1,1 gramos), meglumina (0,025 gramos) y metadona (0,05 gramos) en una mezcladora tipo V durante aproximadamente 5 minutos a 25 RPM. Se combinaron por separado celulosa microcristalina (1,0 gramos) y lactosa (1,1 gramos) en una mezcladora tipo V, se mezclaron durante aproximadamente 2 minutos a 25 RPM. Entonces se combinaron las dos mezclas. Se añadió colorante azul FD&C (0,002 gramos) a la celulosa microcristalina (1,7 gramos) en una mezcladora tipo V y se mezcló durante aproximadamente 2 minutos a 25 RPM. Se añadió esta mezcla a la mezcla combinada previamente, se mezcló en la mezcladora tipo V durante 15 minutos a 25 RPM y entonces se añadió estearato de magnesio (0,05 gramos) y se mezcló durante aproximadamente 2 minutos a 25 RPM. Entonces se usó esta mezcla final para crear comprimidos (peso del comprimido: 100 mg) mediante compresión directa usando una prensa hidráulica con troquel de 8 mm de diámetro en combinación con punzones superiores e inferiores cóncavos convencionales.

Ejemplo 5

Preparación de comprimidos que contienen metadona y un 5% en peso de meglumina en una razón molar de 0,6 (metadona/meglumina)

30 En primer lugar se tamizaron todos los componentes en un tamiz de 30 de malla. Se mezclaron lactosa (1,0 gramos), meglumina (0,3 gramos) y metadona (0,3 gramos) en una mezcladora tipo V durante aproximadamente 5 minutos a 25 RPM. Se combinaron por separado celulosa microcristalina (1,5 gramos) y lactosa (1,5 gramos) en una mezcladora tipo V, se mezclaron durante aproximadamente 2 minutos a 25 RPM. Entonces se combinaron las dos mezclas. Se añadió celulosa microcristalina (1,5 gramos) a la mezcla combinada previamente, se mezcló en la mezcladora tipo V durante 15 minutos a 25 RPM y entonces se añadió estearato de magnesio (0,06 gramos) y se mezcló durante aproximadamente 2 minutos a 25 RPM. Entonces se usó esta mezcla final para crear comprimidos (peso del comprimido: 200 mg) mediante compresión directa usando una prensa hidráulica con troquel de 8 mm de diámetro en combinación con punzones superiores e inferiores cóncavos convencionales.

Ejemplo 6

40 Preparación de comprimidos que contienen metadona y un 10% en peso de meglumina en una razón molar de 0,3 (metadona/meglumina)

45 En primer lugar se tamizaron todos los componentes en un tamiz de 30 de malla. Se mezclaron lactosa (1,0 gramos), meglumina (0,6 gramos) y metadona (0,3 gramos) en una mezcladora tipo V durante aproximadamente 5 minutos a 25 RPM. Se combinaron por separado celulosa microcristalina (1,4 gramos) y lactosa (1,3 gramos) en una mezcladora tipo V, se mezclaron durante aproximadamente 2 minutos a 25 RPM. Entonces se combinaron las dos mezclas. Se añadió celulosa microcristalina (1,4 gramos) a la mezcla combinada previamente, se mezclaron en la mezcladora tipo V durante 15 minutos a 25 RPM y entonces se añadió estearato de magnesio (0,06 gramos) y se mezcló durante aproximadamente 2 minutos a 25 RPM. Entonces se usó esta mezcla final para crear comprimidos (peso del comprimido: 200 mg) mediante compresión directa usando una prensa hidráulica con troquel de 8 mm de diámetro en combinación con punzones superiores e inferiores cóncavos convencionales.

50 Las realizaciones descritas anteriormente de la presente solicitud pretenden ser ejemplos únicamente. Los expertos en la técnica pueden realizar variaciones, alteraciones y modificaciones a las realizaciones particulares descritas en el presente documento sin apartarse del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Formulación de fármaco oral para reducir el potencial de adicción, comprendiendo la formulación:
una sal farmacéuticamente aceptable de un fármaco narcótico, teniendo el fármaco narcótico una estructura química que comprende al menos una amina protonada cargada positivamente; y
un agente alcalinizante para reducir la solubilidad del fármaco narcótico en una disolución no ácida, seleccionándose el agente alcalinizante de meglumina, monoetanolamina, dietanolamina o trietanolamina;
- 5 en la que el fármaco narcótico es preferiblemente un opioide, más preferiblemente oxicodeona, morfina, hidromorfona, hidrocodona, oximorfona, codeína o metadona, y lo más preferiblemente metadona.
2. Formulación de fármaco según la reivindicación 1, en la que el agente alcalinizante es meglumina.
- 10 3. Formulación de fármaco según la reivindicación 2, en la que la meglumina está presente en una razón molar inferior a 1,5 mol de la amina protonada cargada positivamente / mol de meglumina.
4. Formulación de fármaco según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende además uno o más de los siguientes: un diluyente y disgregante de comprimido compresible, una carga de comprimido compresible, un lubricante de comprimido y un colorante.
- 15 5. Formulación de fármaco según la reivindicación 4, en la que el clorhidrato de metadona está presente en una cantidad de entre 1-30% en peso, la meglumina está presente en una cantidad de entre 0,5-30% en peso, el diluyente y disgregante de comprimido compresible están presentes en una cantidad de entre 20-80% en peso, la carga de comprimido compresible está presente en una cantidad de entre 20-80% en peso y el lubricante de comprimido está presente en una cantidad de entre 0,1-5% en peso.
- 20 6. Formulación de fármaco según la reivindicación 5, en la que clorhidrato de metadona está presente en una cantidad de entre 1-5% en peso y la meglumina está presente en una cantidad de entre 0,5-10% en peso.
7. Formulación de fármaco según la reivindicación 5 ó 6, que incluye además el 0,01-5% en peso de un colorante.
8. Formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, estando la formulación en la forma de una cápsula, comprimido oblongo, píldora o un comprimido fabricado por compresión.
- 25 9. Procedimiento para fabricar una formulación de fármaco según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, incluyendo el procedimiento una etapa de:
 - a) combinar los constituyentes de la formulación de fármaco a través de mezclado en seco;
 - b) combinar los constituyentes de la formulación de fármaco a través de granulación acuosa; o
 - c) combinar los constituyentes de la formulación de fármaco a través de granulación en seco;
- 30 en la que la formulación preferiblemente se comprime o encapsula.

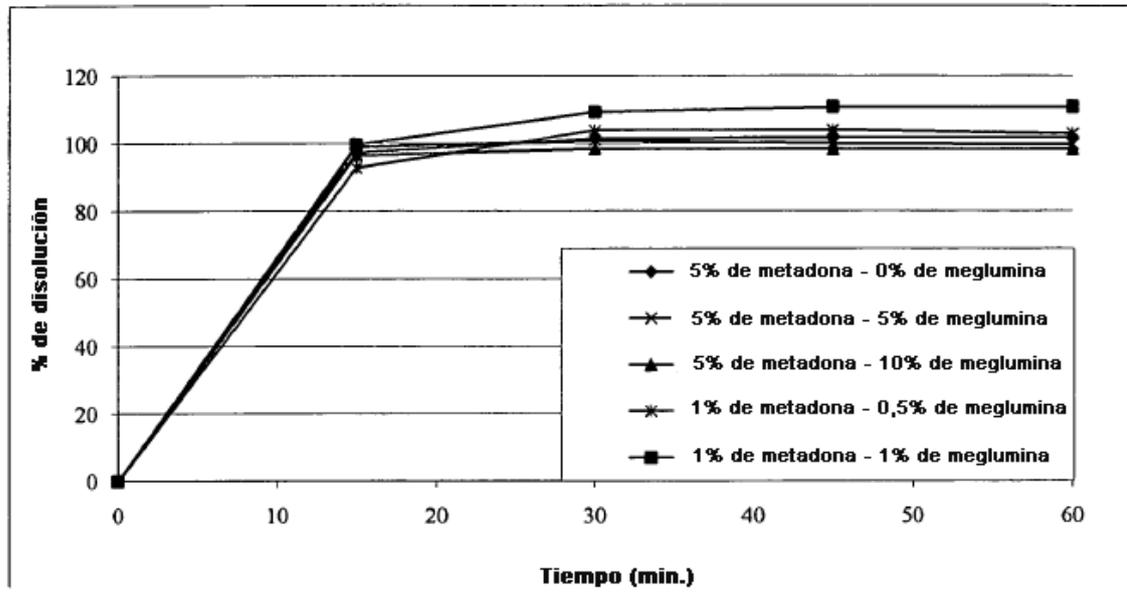


FIGURA 1

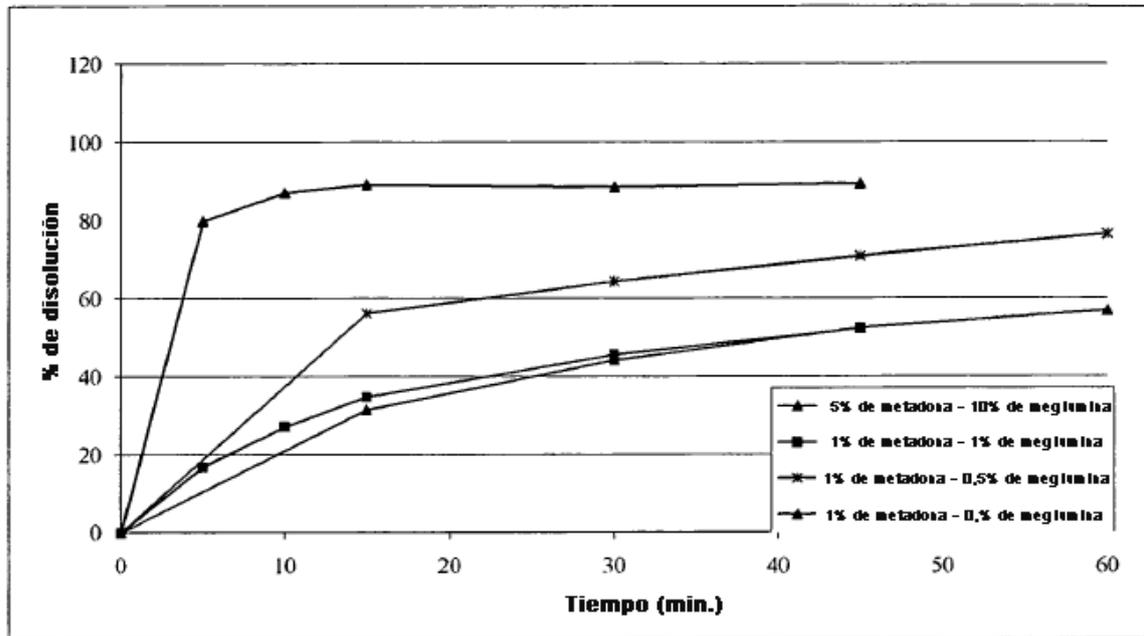


FIGURA 2