

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 605 018**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.07.2007 PCT/FR2007/051724**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.01.2008 WO08012474**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.07.2007 E 07823641 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.09.2016 EP 2046301**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas de sustancias activas difícilmente desviables de la vía de administración a la cual están destinadas**

30 Prioridad:

28.07.2006 FR 0606956

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

10.03.2017

73 Titular/es:

BOUCHARA-RECORDATI (50.0%)

Immeuble

92800 Puteaux, FR y

ASSISTANCE PUBLIQUE - HÔPITAUX DE PARIS (50.0%)

72 Inventor/es:

BERLEUR, MARIE-PIERRE;

CHAUMEIL, JEAN-CLAUDE;

GUYON, FRANÇOIS;

HOURI, JEAN-JACQUES;

KIN, THIERRY;

LE PALLEC, GILLES y

MOREAU, ELISABETH

74 Agente/Representante:

VEIGA SERRANO, Mikel

Observaciones:

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

ES 2 605 018 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

Composiciones farmacéuticas de sustancias activas difícilmente desviables de la vía de administración a la cual están destinadas

5

Sector de la técnica

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas de sustancias activas, particularmente a las clasificadas como estupefacientes, difícilmente desviables de la vía de administración a la cual están destinadas.

10

Estado de la técnica

En la medicina humana se utilizan numerosas sustancias estupefacientes, y particularmente los opiáceos, tales como el levacetilmetadol, la buprenorfina, la hidromorfona, la metadona, que pueden utilizarse en el tratamiento de sustitución de los opiáceos o en el tratamiento del dolor.

15

La satisfactoria biodisponibilidad de la mayoría de estas sustancias por vía oral ha conducido al desarrollo de diversas formas farmacéuticas adaptadas a esta vía de administración.

20

El carácter estupefaciente de estas sustancias puede conducir a los sujetos consumidores de drogas a desviar la vía de administración normal de estos medicamentos, particularmente para utilizarlos mediante una inyección parenteral, y en particular por vía intravenosa. Para ello es suficiente disolver la forma sólida en un pequeño volumen de agua.

25

Otras sustancias, no estupefacientes, podrían ser desviadas de su vía de administración normal. Se trata, por ejemplo, de sustancias psicotrópicas activas. Las más fáciles de utilizar por los sujetos consumidores de drogas son las cápsulas duras, ya que los comprimidos tienen el inconveniente de que deben triturarse antes de su disolución.

30

Sería deseable disponer de composiciones farmacéuticas sólidas en forma de cápsulas duras de sustancias activas, particularmente las clasificadas como estupefacientes, difícilmente desviables de la vía de administración a la cual están destinadas.

35

Sería igualmente deseable que dichas composiciones farmacéuticas sólidas conservaran una buena biodisponibilidad.

El documento WO 00/38649, por ejemplo, describe composiciones farmacéuticas sólidas en forma de comprimidos que después de su introducción en una bebida de 20 ml o más, su composición produce bien partículas insolubles, no aptas para inyección, o bien la flotación de los comprimidos.

40

El documento US 2006/110327 describe formulaciones orales destinadas a luchar contra la desviación del uso del un principio activo, que comprende un polímero formador de un gel, un agente tensioactivo irritante para la mucosa nasal y un agente que provoca un eritema en la cara. Opcionalmente, la composición puede contener un agente disgregante. El documento EP 1 557 179 describe una composición farmacéutica sólida que comprende un compuesto opiáceo, un antagonista de los opiáceos y un hidrocoloide. El documento WO 00/38649 describe un comprimido para su administración por vía oral dotado de medios visuales, como la flotación del comprimido o la formación de partículas insolubles, que se manifiestan después de la introducción del comprimido en una bebida. El documento US 4 070 494 describe composiciones farmacéuticas entéricas destinadas a luchar contra la desviación del uso, que incorporan un compuesto gelificante. El documento US 2004/126428 describe composiciones farmacéuticas en forma de comprimidos que comprenden un núcleo que contiene una resina de un opiáceo y un recubrimiento. El Handbook Of Pharmaceutical Excipients, Washington, Dc: Apha, US, 2000, describe diversos excipientes.

50

Sin embargo, después de largas investigaciones, la solicitante ha puesto a punto una composición farmacéutica sólida en forma de cápsula dura, especialmente para su administración oral, que produce un gel en presencia de agua, especialmente de una baja cantidad de agua, compatible con una inyección parenteral, que proporciona una total satisfacción.

55

Objeto de la invención

Es por ello que la presente solicitud tiene por objeto una composición farmacéutica sólida en forma de cápsula dura que contiene al menos

60

- un principio activo estupefaciente o psicotrópico, así como
- al menos un agente gelificante seleccionado entre hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, metil celulosa, etil metil celulosa, carboximetil celulosa de sodio (CMC) y carboximetil celulosa de calcio y

65

- al menos un agente disgregante como el carboximetil almidón de sodio,

estando el agente gelificante y el agente disgregante presentes en unas proporciones ponderales de 0,40 a 0,60 / 1 y siendo el contenido ponderal en el (los) agente(s) gelificante(s) del 10 al 20 % de la composición.

5 El agente gelificante y el agente disgregante están presentes en unas proporciones ponderales entre sí de 0,40 a 0,60 / 1, especialmente de 0,45 a 0,55 / 1, muy particularmente de aproximadamente 0,5 / 1.

10 La composición farmacéutica sólida puede estar en cualquier forma conocida de cápsula dura, de gelatina o de otro material utilizado para su fabricación, tal como éteres de celulosa hidrosolubles.

En la presente solicitud y a continuación, el término "agente gelificante" designa un agente gelificante que aumenta la viscosidad en una solución acuosa.

15 El agente gelificante se selecciona entre hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, metil celulosa, etil metil celulosa, carboximetil celulosa de sodio (CMC), carboximetil celulosa de calcio, especialmente carboximetil celulosa de calcio y carboximetil celulosa de sodio (CMC), particularmente esta última. También puede utilizarse ácido algínico o sus sales.

20 El contenido ponderal en el (los) agente(s) gelificante(s) del 10 al 20 %, será preferiblemente del 10 al 15 %, especialmente del 10 al 12 %, muy particularmente del 10 % aproximadamente de la composición total. El experto en la materia podrá adaptar esto en función de la elección del agente gelificante. Generalmente, este no superará el 20 % en peso, preferiblemente el 15 % en peso, especialmente el 12 % en peso, particularmente el 10 % en peso de la composición total.

25 Par ejemplo, hay disponibles comercialmente varias calidades de CMC. Estas CMC difieren entre sí por sus características químicas y físicas. Generalmente se requiere una concentración del 4,0 al 6,0 % de CMC para permitir la formación de un gel en solución acuosa. La utilización de una calidad de CMC con un bajo grado de sustitución a una concentración del 1 % permite, por ejemplo, la obtención de un gel con una elevada viscosidad de 2.500 - 4.500 mPa.s compatible con el objetivo buscado.

30 En la presente solicitud y a continuación, el término "agente disgregante" designa un agente disgregante o dispersante.

35 Al menos un agente disgregante es el carboximetil almidón de sodio.

El contenido ponderal en el (los) agente(s) disgregante (s) será ventajosamente del 20 al 40 %, preferiblemente del 20 al 30 %, muy particularmente del 20 % de la composición total.

40 Debe mencionarse que la invención utiliza ventajosamente unas proporciones de agente disgregante, por ejemplo, de carboximetil almidón de sodio (CMA), más importantes que el uso habitual (concentración habitual del 2 al 8 %). El agente disgregante permite una dispersión más rápida de la mezcla de polvo, y así una humectación de los polvos, favoreciendo la gelificación de la mezcla.

45 En las condiciones preferentes para llevar a cabo la invención, el contenido en agente gelificante y disgregante se dosifica para permitir una gelificación inmediata del polvo de una composición farmacéutica sólida anterior después de la adición de una solución acuosa, preferiblemente de agua, es decir, en menos de 1 minuto, preferiblemente en menos de 30 segundos, particularmente en menos de 20 segundos, muy particularmente en menos de 15 segundos después de iniciar la agitación de la mezcla de polvo y de la solución acuosa. La agitación se lleva a cabo con la ayuda de un movimiento alternativo de retorno manual de un tubo de hemólisis de un volumen de 5 ml que contiene una mezcla de 150 mg del polvo con 3 ml de agua, a la velocidad de 50 giros a 180° del recipiente por minuto, a la temperatura ambiente. El volumen de 3 ml es en particular el volumen aproximado que utilizan los drogadictos para inyectarse un estupefaciente presente en forma sólida.

50 La composición farmacéutica sólida de la invención podrá comprender como principio activo compuestos orgánicos farmacológicamente activos, y preferiblemente sustancias estupefacientes utilizadas en medicina, especialmente en la humana. Y particularmente opiáceos tales como el levacetilmetadol, la buprenorfina, la hidromorfona o la metadona.

60 Les sustancias estupefacientes son especialmente las sustancias activas susceptibles de ser utilizadas en la terapéutica humana y recogidas en los Anexos I, II, III y IV del Decreto del 22 de febrero de 1990 que establece la lista de las sustancias clasificadas como estupefacientes (J.O. de la République Française de 07/06/1990).

65 Como sustancias activas clasificadas como estupefacientes y recogidas en el Anexo I se pueden citar, por ejemplo, la metadona, la hidromorfona, la oxiconona, como sustancias activas clasificadas como estupefacientes y recogidas en el Anexo II, por ejemplo, la codeína, el dextropropoxifeno, la dihidrocodeína, como sustancias activas clasificadas

como estupefacientes y recogidas en el Anexo III, por ejemplo, el ácido gamma-hidroxibutírico, la metacualona, el metilfenidato, y como sustancias activas clasificadas como estupefacientes y recogidas en el Anexo IV la nabilona y sus sales, los tetrahidrocannabinoles y sus sales.

5 Las sustancias no estupefacientes son, por ejemplo, las sustancias activas clasificadas como psicotrópicas que pueden utilizarse en la terapia y recogidas principalmente en las tablas III (que presentan un valor terapéutico entre intermedio y alto según la convención de Viena) y IV (que presentan un valor terapéutico entre bajo y alto según la convención de Viena) según el Decreto del 22 de febrero de 1990 que establece en Francia la lista de sustancias clasificadas como psicotrópicas.

10 Como sustancias activas clasificadas como psicotrópicas y recogidas principalmente en la tabla III se pueden citar, por ejemplo, la buprenorfina y el flunitrazepam, y como sustancias activas clasificadas como psicotrópicas y recogidas principalmente en la tabla IV, los barbitúricos, como por ejemplo, el alobarbital, el barbital, el fenobarbital, las benzodiazepinas como por ejemplo, el diazepam, el lorazepam, el tetrazepam, los hipnóticos similares a las benzodiazepinas como, por ejemplo, el zolpidem, otros ansiolíticos como, por ejemplo, el meprobamato.

15 También puede tratarse, tanto para las sustancias estupefacientes como para las sustancias no estupefacientes, de sus isómeros en el caso de que puedan existir, según la fórmula química correspondiente de dichas sustancias, de los ésteres y éteres de dichas sustancias o de dichos isómeros, de las diferentes sales de dichas sustancias, de sus isómeros, de sus ésteres y éteres.

20 En la composición de la invención, teniendo en cuenta las posologías habituales del principio activo utilizado, el contenido en principio activo podrá variar ponderalmente ventajosamente en el intervalo del 0,3 al 54 %, preferiblemente del 0,5 al 40 %, especialmente del 0,5 al 30,0 %, muy particularmente del 0,6 al 27,0 % de la composición total. Como ejemplo, la cantidad de una dosis unitaria del principio activo podrá variar entre 1 mg y 40 mg para el clorhidrato de metadona.

25 En la composición de la invención, el principio activo también se mezclará generalmente con al menos un excipiente inerte, a menudo ponderalmente mayoritario, que interviene como agente diluyente, tal como, por ejemplo, fosfato de calcio, lactosa, manitol, celulosa microcristalina o almidón.

30 La sustancia activa también se mezclará generalmente con al menos un agente lubricante que favorece el deslizamiento del polvo durante la fabricación industrial, tal como, por ejemplo, talco, almidón de maíz, sílice coloidal anhidra o cualquier otro agente equivalente.

35 El principio activo también se mezclará generalmente con al menos un agente lubricante que permite la reducción de las fricciones entre las partículas, tal como el ácido esteárico o sus sales (estearato de calcio, estearato de magnesio), el lauril sulfato de sodio o cualquier otro agente que ofrezca unas propiedades similares.

40 El contenido ponderal en el (los) agente(s) lubricante(s) será ventajosamente del 0,25 al 5 % %, preferiblemente del 0,5 al 2,5 %, especialmente del 0,75 al 1,5 %, muy particularmente del 0,8 al 1,2 % de la composición total.

45 En el desarrollo de la composición anterior puede contemplarse cualquier otro aditivo compatible con la composición y con las propiedades intrínsecas de la forma farmacéutica, tal como antiaglomerantes, antioxidantes, colorantes, vitaminas, sales minerales, agentes saborizantes, agentes de alisado, de montaje, de aislamiento o sus mezclas.

50 Ventajosamente, los excipientes seleccionados en la composición serán químicamente inertes con respecto a la sustancia activa, para permitir la obtención de una forma farmacéutica estable en el tiempo, en las condiciones de conservación normales.

En el ámbito físico, los excipientes generalmente mayoritarios (los agentes diluyente, gelificante y disgregante) presentarán preferiblemente un perfil granulométrico adaptado.

55 Por ejemplo, un 90 % de las partículas tendrán un tamaño inferior a aproximadamente 130 µm, y un 50 % de las partículas un tamaño superior a aproximadamente 50 µm para permitir una mezcla homogénea con el principio activo, en el que un 90 % de las partículas son inferiores a 380 µm con una mediana de distribución situada alrededor de los 180 µm (tamaño de las partículas evaluado mediante la técnica de difracción por láser).

60 La proporción ponderal entre el agente gelificante y el agente disgregante es un aspecto importante. La mezcla en un polvo de las diversas proporciones de los constituyentes se ha puesto en contacto con diversos volúmenes de agua. Las observaciones de la mezcla de polvos después de ponerla en contacto con agua y de una agitación vorticial durante un tiempo de 5 segundos han sido: antes de la agitación, una dispersión de la mezcla de polvos o la aparición de aglomerados después de la agitación, la formación de un gel o la solubilización de la mezcla de polvos, el mantenimiento de los aglomerados o la persistencia del polvo. La proporción ponderal específica entre el agente gelificante y el agente disgregante permite la obtención de un desmoronamiento rápido de la mezcla de polvo en presencia de agua, generalmente sin agitación, y la formación de un gel inmediatamente después de la agitación.

La presente invención tiene igualmente por objeto un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica sólida tal como la definida anteriormente, caracterizado por que se mezclan los diferentes constituyentes y se introducen en una cápsula dura para la obtención de la composición esperada.

Las cápsulas duras objeto de la presente invención poseen unas propiedades y unas cualidades muy interesantes. Si todavía es posible la extracción de los principios activos de cualquier forma farmacéutica, las composiciones farmacéuticas sólidas anteriores la hacen más compleja y larga, y permiten evitar la práctica de una inyección fácil y rápida mediante los dispositivos habituales que utilizan los consumidores de drogas, después de simplemente poner en solución el contenido de la cápsula dura en un pequeño volumen de agua.

La proporción específica entre el agente gelificante y el agente disgregante permite la obtención de un rápido desmoronamiento de la mezcla de polvos en presencia de agua, generalmente sin agitación, y la formación de un gel inmediatamente después de la agitación.

Al poner en contacto el polvo de la composición con una solución acuosa se produce la formación de un gel que hace que sea imposible o al menos muy difícil la aspiración de la mezcla acuosa. El criterio mantenido hace referencia a la norma EN ISO 7886-1 («Seringues hypodermiques stériles, non réutilisables-parte 1: Seringue pour utilisation manuelle. Annexe G: Méthode d'essai des forces nécessaires pour faire fonctionner el piston - Tableau G1: Valeurs proposées»), situando los límites entre 0,25 y 1 daN.

La elevada viscosidad de la solución obtenida, en presencia de agua, al utilizar la composición objeto de la patente, no disminuye la biodisponibilidad del principio activo.

Estas propiedades están ilustradas a continuación en la parte experimental. Justifican la utilización de las composiciones descritas anteriormente en la fabricación de cápsulas duras destinadas a la vía oral.

La presente solicitud tiene también por objeto un procedimiento para hacer difícilmente inyectable una composición farmacéutica sólida que comprende al menos un principio activo, caracterizado por que se prepara una mezcla que contiene el principio activo así como al menos un agente gelificante y al menos un agente disgregante, estando el agente gelificante y el agente disgregante presentes en una proporción ponderal de 0,3 a 0,7 / 1.

La presente solicitud tiene también por objeto la utilización de una mezcla que contiene al menos un agente gelificante y al menos un agente disgregante, estando el agente gelificante y el agente disgregante presentes en una proporción ponderal de 0,3 a 0,7 / 1 para hacer difícilmente inyectable una composición farmacéutica sólida que comprende al menos un principio activo.

Las condiciones preferentes para llevar a cabo las composiciones farmacéuticas sólidas descritas anteriormente se aplican igualmente a otros objetos de la invención contemplados anteriormente, especialmente al procedimiento para hacer difícilmente inyectable una composición farmacéutica sólida anterior y a la utilización de una mezcla que contiene al menos un agente gelificante y al menos un agente disgregante, estando el agente gelificante y el agente disgregante presentes en una proporción ponderal de 0,3 a 0,7 / 1 para hacer difícilmente inyectable el contenido de una cápsula dura que comprende al menos un principio activo.

Descripción de la figura

La figura 1 representa el perfil plasmático de la metadona después de una administración repetida *in vivo*, en un ser humano, de 60 mg de clorhidrato de metadona en forma de un jarabe (referencia) y en forma de una cápsula dura (fórmula de prueba) en 26 pacientes.

Descripción detallada de la invención

Los siguientes ejemplos ilustran la presente solicitud. Dichos ejemplos se han llevado a cabo con productos estupefacientes para los cuales la técnica de la invención presenta un mayor interés, pero podrían llevarse a cabo con otros principios activos.

Ejemplo 1: polvo

Se ha elaborado un polvo que tiene la siguiente composición ponderal:

	%
Clorhidrato de metadona	5,0
Carmelosa de sodio	10,0
Carboximetil almidón de sodio	20,0
Estearato de magnesio	1,0
Sílice coloidal anhidra	1,0
Lactosa monohidratada	63,0

Ejemplo 2: cápsulas duras de clorhidrato de metadona

5 Se han elaborado cápsulas duras de gelatina dura que contienen un polvo que tiene la siguiente composición ponderal:

	%
Clorhidrato de metadona	20,0
Carmelosa de sodio	10,0
Carboximetil almidón de sodio	20,0
Estearato de magnesio	1,0
Sílice coloidal anhidra	1,0
Lactosa monohidratada	48,0

Una cápsula dura contiene 100 mg de la mezcla anterior.

10 La utilización de una cantidad de carboximetil celulosa de sodio superior a la de la presente invención (> 10 %) implica una disminución en el contenido en agua de la cubierta de gelatina, haciéndola más frágil, lo que disminuye su estabilidad.

Ejemplo 3: ensayo de inyección de los principios activos extraídos de una composición del ejemplo 2

15 La dificultad para inyectar el medicamento después de llevarlo a una disolución se basa en los ensayos de estabilidad de los geles, en la viscosidad y en el paso a través de las agujas de las jeringas mediante la medición de la fuerza aplicada en el émbolo.

20 La dificultad para la inyección de la fórmula desarrollada se ha verificado mediante la utilización de un modo operativo adaptado a las prácticas conocidas por los consumidores de drogas ilícitas para poner en disolución el contenido de las cápsulas duras, y después:

- mediante la observación de la dificultad para la aspiración, mediante una aguja montada o fijada con diferentes diámetros interiores,
- 25 - mediante la medición de las concentraciones de la sustancia activa en las soluciones preparadas a partir de diferentes dosis con objeto de calcular los rendimientos de extracción.

Únicamente las soluciones que pasan por una aguja se consideran como inyectables.

30 La dificultad para la aspiración del gel se ha estudiado con ayuda de jeringas de tuberculina, de jeringas montadas y de una aguja de gran diámetro (19 Gauges) montada en una jeringa de 10 ml, apreciando el aspecto del gel y midiendo el tiempo de aspiración.

35 Mediante la utilización del material empleado habitualmente por los consumidores de drogas por vía intravenosa (agua, limón, saliva, un mechero, jeringas, agujas, cucharas, dispositivos de kits estériles dispensados a este efecto y utilizados habitualmente por los consumidores de drogas), la disolución completa en forma de un gel fluido que pasa a través de un agujero con el mayor interior sólo ha podido obtenerse con una cantidad significativa de agua (superior a 6 ml para 1 cápsula dura) y en unas condiciones particulares (rompiendo el gel después de varias aspiraciones, exposición al calor, inyección rápida). El gel fluido obtenido según este protocolo pasa a través de una
40 aguja con un diámetro interior bajo (una aguja de tuberculina, de insulina) pero necesita una jeringa de 10 ml y un empuje muy progresivo del émbolo para evitar la separación de la aguja de la jeringa.

45 Según la norma EN ISO 7886-1 (« Seringues hypodermiques stériles, non réutilisables - parte 1: Seringue pour utilisation manuelle. Annexe G: méthode d'ensayo des forces nécensayores pour faire fonctionner el piston - Tableau G1: Valeurs proposées), los límites se sitúan entre 0,25 y 1 daN. Los valores obtenidos para el contenido de las cápsulas duras que se han puesto en contacto con agua son claramente superiores a estos límites.

Ejemplo 4: biodisponibilidad del principio activo extraído de una composición del ejemplo 2

Se han llevado a cabo ensayos en las condiciones de estudio habituales prescritas por la Farmacopea Europea.

La composición objeto de la patente permite la liberación de la totalidad del principio activo en un medio representativo del líquido gástrico (ácido clorhídrico a 0,1 mol/l) en un tiempo inferior a 30 minutos.

La elevada viscosidad de la solución obtenida, en presencia de agua, mediante la utilización de la composición objeto de la patente, no disminuye la biodisponibilidad, como se demuestra mediante la comparación de las curvas farmacocinéticas de sujetos voluntarios, obtenidas después de la administración repetida de 60 mg de clorhidrato de metadona en forma:

- de dos cápsulas duras según la invención (1 cápsula dura del ejemplo 2 + 1 cápsula dura del ejemplo 2 pero que contiene 40 mg de clorhidrato de metadona y bastante menos lactosa),
- de jarabe.

como se ilustra en la figura 1

Una composición farmacéutica sólida destinada a la vía oral preparada según la invención no puede ser inyectada mediante una rápida solubilización (< 2 min) en un bajo volumen de agua (1 ml), y por lo tanto no disminuye la biodisponibilidad de principio activo.

Las soluciones, obtenidas según un protocolo optimizado largo y complejo, presentan unas características físicas (gel fluido opalescente de un volumen al menos superior a 5 ml) que necesitarían, en el caso de inyectar la preparación así obtenida, un material distinto del propuesto actualmente por los programas de intercambio de jeringas y por las oficinas de farmacia a los que utilizan habitualmente los consumidores de drogas, y finalmente una capacidad técnica en las diferentes etapas de la manipulación, que a pesar de todo conduce a una preparación líquida difícilmente inyectable.

Ejemplo 5: gelificación de comprimidos de clorhidrato de metadona

(no ilustra la presente invención)

Se recoge el polvo contenido en la cápsula dura del Ejemplo 2. Se coloca a la temperatura ambiente en un tubo de hemolisis de un volumen de 5 ml con 3 ml de agua y se agita mediante giros manuales del frasco a una velocidad de 50 giros a 180° del frasco, por minuto.

Se produce una gelificación en menos de 30 segundos.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica sólida en forma de cápsula dura que contiene al menos un principio activo estupefaciente o psicotrópico, así como al menos un agente gelificante seleccionado entre hidroxietilcelulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, metil celulosa, etil metil celulosa, carboximetil celulosa de sodio (CMC) y carboximetil celulosa de calcio, y al menos un agente disgregante como el carboximetil almidón de sodio, estando el agente gelificante y el agente disgregante presentes en una proporción ponderal de 0,40 a 0,60 / 1 y siendo el contenido ponderal en el (los) agente(s) gelificante(s) del 10 al 20 % de la composición.
- 10 2. Una composición según la reivindicación 1, **caracterizada por que** el agente gelificante se selecciona entre carboximetil celulosa de sodio (CMC) y carboximetil celulosa de calcio.
- 15 3. Una composición según una de las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizada por que** el contenido ponderal en el (los) agente(s) gelificante(s) es inferior al 15 % en peso de la composición total.
- 20 4. Una composición según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada por que** el contenido ponderal en el (los) agente(s) disgregante (s) es del 20 al 30 % de la composición total.
- 25 5. Una composición según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada por que** el principio activo es una sustancia estupefaciente utilizada en medicina, tal como el levacetilmetadol, la buprenorfina, la hidromorfona o la metadona.
- 30 6. Una composición según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada por que** comprende al menos un agente diluyente, y por que un 90 % de las partículas de los agentes diluyente, gelificante y disgregante tienen un tamaño inferior a aproximadamente 130 µm, y un 50 % de las partículas un tamaño superior a aproximadamente 50 µm, y un 90 % de las partículas de principio activo tienen un tamaño inferior a 380 µm con una mediana de distribución situada alrededor de los 180 µm.
- 35 7. Una composición según una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizada por que** el contenido en agente gelificante y en agente disgregante se dosifica para permitir una gelificación del polvo de la composición farmacéutica sólida después de la adición de una solución acuosa en menos de 1 minuto después de iniciar la agitación de la mezcla del polvo y de la solución acuosa.
8. Un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica sólida tal como la definida en una de las reivindicaciones 1 a 7 **caracterizado por que** se mezclan los diferentes constituyentes y se colocan en una cápsula dura para obtener la composición esperada.

