

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 770 628**

51 Int. Cl.:

**A61K 47/02** (2006.01)

**A61K 47/36** (2006.01)

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 31/485** (2006.01)

**A61K 31/192** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.11.2017 E 17204525 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2019 EP 3329939**

54 Título: **Composición farmacéutica sólida contra la drogodependencia**

30 Prioridad:

**02.12.2016 IT 201600122469**

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

**02.07.2020**

73 Titular/es:

**E-PHARMA TRENTO S.P.A. (100.0%)  
Via Provina, 2 Frazione Ravina  
38123 Trento, IT**

72 Inventor/es:

**BOSCHETTI, SILVIA;  
ROSSI, MASSIMILIANO;  
BENFENATI, DIEGO y  
POJER, ALESSANDRO**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 770 628 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**

Composición farmacéutica sólida contra la drogodependencia

**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica sólida contra la drogodependencia, en particular una composición farmacéutica sólida, tal como, por ejemplo, un granulado o un comprimido, que puede solubilizarse en un vaso de agua (aproximadamente 100 ml), pero formando un gel y/o una solución viscosa no inyectable si se añade a la cantidad de agua contenida en una jeringuilla hipodérmica (aproximadamente 10 ml).

**Técnica anterior**

Muchos principios farmacéuticos activos, a pesar de tener una excelente actividad terapéutica en su prescripción terapéutica adecuada, tienen también un potencial de drogodependencia, es decir, un usuario puede utilizarlos de forma inadecuada para conseguir efectos diferentes a los esperados. Los opiáceos, por ejemplo, que son muy activos en el tratamiento del dolor grave o muy grave, se usan a menudo por los drogadictos para inducir un estado de narcosis o euforia, en la jerga denominado "colocón".

Las composiciones farmacéuticas que contienen principios activos con potencial para la drogodependencia, incluso si se toman oralmente en grandes cantidades, normalmente no proporcionan colocones, ya que los niveles en sangre de los principios activos aumentan lentamente.

Sin embargo, para colocarse, el usuario pulveriza las composiciones farmacéuticas correspondientes, tal como mediante trituración, y extrae el principio activo del polvo así obtenido mediante un líquido, normalmente agua, preferentemente en la cantidad mínima requerida para usar en una jeringuilla hipodérmica. La solución resultante, posiblemente tras la filtración a través de guata de celulosa o algodón, se administra por vía parenteral, particularmente por vía intravenosa.

La administración parenteral de cantidades mínimas de solución acuosa da lugar a un rápido aumento en los niveles en sangre del principio activo, proporcionando al usuario el rápido efecto narcótico deseado.

La práctica de utilizar fármacos que contienen opiáceos tales como oxicodona u oximorfona para producir soluciones acuosas inyectables es muy prevalente entre los drogadictos. Otras sustancias que pueden proporcionar un efecto similar a un colocón están contenidas en diferentes fármacos estimulantes, tales como por ejemplo, anfetaminas, o tranquilizantes, tales como por ejemplo, benzodiacepinas y barbituratos.

Para evitar la dependencia de fármacos que contienen sustancias con potencial para la drogodependencia, la FDA (Food and Drug Administration), el organismo federal estadounidense encargado del registro y la regulación de fármacos, emitió nuevas directivas con el objetivo de ayudar a las empresas a desarrollar medicinas que -además de proporcionar las garantías necesarias de eficacia y seguridad cuando se usan de acuerdo con las prescripciones del médico a cargo del tratamiento- tienen características que ejercen una acción disuasoria suficiente para desalentar la dependencia y el mal uso.

Las técnicas conocidas en la materia para disuadir la drogodependencia pueden agruparse en cinco categorías dependiendo de la estrategia utilizada. Una primera estrategia es añadir un gelificante o agente espesante a la composición farmacéutica, lo que imposibilita intentar utilizar incorrectamente la formulación mediante la solubilización en agua.

Como alternativa, se usa un material con una alta resistencia mecánica que imposibilita intentar utilizar incorrectamente la formulación mediante la molienda y la inhalación. Una tercera manera es introducir un agente que pueda antagonizar y anular el efecto de un principio activo comprendido en la formulación se administra formas diferentes maneras a las esperadas. Además, también se realiza un tipo de protección física del principio activo mediante una capa de revestimiento de sustancias hidrófobas que hace imposible la solubilización. Una última técnica implica la adición de contaminantes, por ejemplo irritantes, que convierte en desagradable el tomar la formulación mediante inhalación y/o inyección.

Numerosas patentes y solicitudes de patentes describen formulaciones sólidas contra la dependencia incluyendo agentes gelificantes o espesantes.

El documento WO2014/140231 se refiere a una formulación líquida que comprende un principio activo, un agente espesante y un tensioactivo, que, cuando se mezclan con agua y se calientan, forman una mezcla viscosa no inyectable. Los agentes espesantes incluyen goma acacia, pectina, agar, tragacanto, goma xantana, goma guar, harina de algarroba, goma de tara, goma karaya, goma gellan.

El documento WO2013/030177 se refiere a un comprimido contra la drogodependencia que comprende oxicodona y

acetaminofeno y una capa gelificante que comprende hidroxipropilmetilcelulosa.

El documento WO95/20947 se refiere a un comprimido contra la drogodependencia que comprende dos o más capas, donde una o más sustancias con potencial para la drogodependencia y una o más sustancias gelificantes están contenidas en capas separadas. Las sustancias gelificantes incluyen celulosa modificada, alginato de sodio, ácido algínico, poli(ácido acrílico), tragacanto, goma xantana, goma guar, y harina de algarroba.

El documento WO2008/150526 se refiere a un sistema de administración que consiste en una suspensión sólida de lípidos que comprende, además de una sustancia activa, al menos un agente gelificante y un lípido en una relación en peso de menos de 1:1,4.

El documento WO2014/123899 describe una forma farmacéutica sólida, en particular un comprimido, que contiene un agente gelificante lábil al calor, en particular, goma xantana, un estabilizador térmico, en particular, carbómero (homopolímeros reticulados de ácido acrílico) y una sustancia con potencial para la drogodependencia.

El documento US2012/148672 divulga un complejo de una resina de intercambio iónico con opiáceos de liberación modificada, por ejemplo, para preparar un comprimido o una suspensión.

### Sumario de la invención

El solicitante ha observado que las formas farmacéuticas contra la dependencia conocidas en la materia están representadas por comprimidos, cápsulas u otras formas sólidas para ser tragadas como tales.

Las formas farmacéuticas de este tipo pueden producir problemas en las personas con dificultades para tragar, especialmente en personas mayores, que son también las personas más involucradas en la ingesta de fármacos analgésicos que contienen opiáceos para el tratamiento del dolor grave y/o muy grave.

El solicitante se ha enfrentado entonces al problema de crear una composición farmacéutica contra la drogodependencia para administrarse oralmente tras disolverse en agua, pero que al mismo tiempo no permita la administración parenteral.

El solicitante ha descubierto que la harina de guar y otras sustancias gelificantes conocidas usadas solas no eran capaces de resolver el problema abordado.

En particular, por ejemplo, la harina de guar a las dosis requeridas para obtener una solución exenta de aglomerados y visualmente aceptable para su uso en un volumen de 100 ml de agua, normalmente menos de 200 mg, no garantizan la no inyectabilidad si se dispersan en 10 ml, mientras que una cantidad igual o mayor de 200 mg puede garantizar la no inyectabilidad, forma aglomerados claramente visibles y no estéticamente aceptables para su administración en un volumen de 100 ml de agua.

En un intento de resolver el problema enfrentado, el solicitante ha descubierto, de forma sorprendente, que una mezcla de sílice y harina de guar dosificada y mezclada de forma adecuada se podía solubilizar en un vaso de agua (aproximadamente 100 ml) pero formando un gel y/o una solución viscosa no inyectable si se añadía a la cantidad de agua contenida en una jeringuilla hipodérmica (aproximadamente 10 ml).

Continuando con su experimentación, el solicitante también descubrió de forma sorprendente que el uso de la anterior mezcla de sílice y harina de guar con un principio activo con potencial para la drogodependencia, tal como un opiáceo análogo a oxycodona, y al menos un diluyente soluble en agua era posible preparar una composición farmacéutica sólida contra la drogodependencia soluble en la cantidad de agua comúnmente contenida en un vaso (aproximadamente 100 ml), permitiendo por tanto la administración oral tras disolver en agua.

Al mismo tiempo, el solicitante ha descubierto de forma sorprendente que la composición farmacéutica sólida contra la drogodependencia preparada de esta manera formó un gel no inyectable y/o una solución viscosa si se añadía a la cantidad de agua contenida en una jeringuilla hipodérmica (aproximadamente 10 ml), previniendo así la administración parenteral y evitando la drogodependencia.

Además, el solicitante ha señalado que la anterior solución viscosa mostró una osmolaridad extremadamente alta, muy por encima de la osmolaridad normal del suero de aproximadamente 300 mOsm, constituyendo esto un obstáculo adicional a la administración parenteral.

Al finalizar su experimentación, el solicitante descubrió de forma sorprendente que, aunque una solución de sílice de 10 ml mantiene la inyectabilidad también para una cantidad de sílice que es igual a un gramo, la mezcla de 200 mg de harina de guar con exactamente 50 mg de sílice anhidra o 100 mg de sílice hidratada dispersa en 10 ml conduce a la formación de un gel no inyectable.

Incluso más sorprendentemente, el solicitante descubrió que la adición de un diluyente soluble en agua, tal como

maltodextrina, para conseguir un granulado y/o comprimido soluble en agua, no altera significativamente el resultado obtenido con la combinación de solo sílice y harina de guar, que se mantuvo aumentando hasta 100 mg la cantidad de sílice anhidra y hasta 150 o 200 mg la cantidad de harina de guar.

- 5 La presente invención se refiere por tanto a una composición farmacéutica sólida contra la drogodependencia que comprende un principio activo con potencial para la drogodependencia, sílice en una cantidad de entre 10 mg a 1000 mg, harina de guar en una cantidad de entre 100 mg a 300 mg, y un diluyente soluble en agua en una cantidad de entre 500 mg a 5000 mg.

## 10 Descripción detallada de la invención

La composición farmacéutica sólida contra la drogodependencia de la presente invención comprende al menos un principio activo con potencial para la drogodependencia.

- 15 El principio activo con potencial para la drogodependencia usado en la presente invención puede ser cualquier principio activo con potencial para la drogodependencia, seleccionado preferentemente entre opioideos, tranquilizantes (antiansiedad y antipsicóticos), estimulantes y narcóticos.

Los opioideos utilizables en la presente invención se seleccionan preferentemente entre alfentanilo, alilprodina, 20 alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, ciclazocina, desomorfina, dextromoramida, dextropropoxifeno, dezocina, diamorfona, diampromida, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadolo, dimepheptanol, dimetiltiambuteno, dipipanona, eptazocina, etorfina, dihidroetorfina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, heroína, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, isometadona, ketobemidona, levofanol, lofentanilo, meperidina (petidina), meptazinol, metazocina, metadona, metopon, morfina, nalbufina, 25 narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, oxicodona, oximorfona, pentazocina, fenadoxona, fenomorfán, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, profeptazina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanilo, tramadol, tilidina y las mezclas de los mismos.

Preferentemente, los opioideos útiles en la presente invención son oxicodona, oximorfona, y las mezclas de los 30 mismos.

Los principios activos con potencial para la drogodependencia incluye anfetaminas, tales como por ejemplo anfetamina, anfepramona, bupropión, catina, catinona, clobenzorex, efedrina, feniletilamina, fentermina, foledrina, 35 metanfetamina, metilendioximetanfetamina (MDMA), norfenfluramina, norfoledrina, ortetamina, pirovalerona, y pseudoefedrina, y barbituratos, tales como por ejemplo alobarbitál, amobarbitál, aprobarbitál, alfenal, barbitál, bralobarbitál, butobarbitál, hexobarbitál pentobarbitál, fenobarbitál, secobarbitál, tiopental, y talbutal.

Otros principios activos con potencial para la drogodependencia son las benzodiacepinas, tal como alprazolam, bromazepam, clonazepam, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, flunitrazepam, lorazepam, nitrazepam, 40 oxazepam, temazepam y triazolam.

Los principios activos adicionales con potencial para la drogodependencia son mebicar, fabomotizol, selank, bromantano, emoxipina, azapiron (buspirona), hidroxyzina, pregabalina, y propofol.

- 45 La composición farmacéutica sólida contra la drogodependencia de la presente invención puede contener también un principio activo secundario, sin potencial para la drogodependencia, tal como por ejemplo un analgésico.

Los ejemplos de analgésicos utilizables en la presente invención son, por ejemplo, paracetamol, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) e inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2).

50 Los AINE adecuados utilizables en la presente invención son, por ejemplo, aspirina, bencidamina, ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno, ketorolaco, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pramoprofeno, muroprofeno, suprofeno, aminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, indometacina, benzadac, sulindaco, ibufenaco, tolmetina, zomepirac, tiopinaco, zidometacina, acemetacina, fentiazaco, clidanaco, 55 oxpinaco, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, ácido tolfenámico, diflusal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam, e isoxicam.

Los inhibidores de COX-2 adecuados utilizables en la presente invención son, por ejemplo, celecoxib, parecoxib, 60 etoricoxib, firocoxib, flosulida, meloxicam, nabumetona, y nimesulida.

Preferentemente, el principio activo secundario en la composición de la presente invención se selecciona entre el grupo que consiste en aspirina, acetaminófono, ibuprofeno, o ketoprofeno.

65 Los principios activos contenidos en la composición de la presente invención, ambos con potencial para la drogodependencia y los secundarios, pueden estar presentes en su forma libre o como una sal con un ácido o base farmacéuticamente aceptable.

- Los principios activos incluyen una función ácida que se puede transformar en su sal con una base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable, tales como metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, propilamina, dipropilamina, tripropilamina, etilendiamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, guanidina, morfolina, piperidina, pirrolidina, piperazina, 1-butilpiperidina, 1-etil-2-metilpiperidina, N-metilpiperazina, 1,4-dimetilpiperazina, N-bencilfenetilamina, N-metilglucosamina, tris(hidroximetil) aminometano, amoniaco, hidróxido de sodio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, hidróxido de aluminio, hidróxido de hierro, hidróxido de magnesio, óxido de cinc, arginina y lisina.
- Los principios activos que incluyen una función básica se pueden transformar en su sal con un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable tal como ácido acético, ácido ascórbico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido paratoluenosulfónico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido tánico, ácido benzoico, ácido aspártico, ácido glutámico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido nítrico.
- La composición farmacéutica sólida contra la drogodependencia de la presente invención comprende sílice en una cantidad de entre 10 mg a 1000 mg, harina de guar en una cantidad de entre 100 mg a 300 mg, y un diluyente soluble en agua en una cantidad de entre 500 mg a 5000 mg.
- Preferentemente, la composición farmacéutica sólida contra la drogodependencia de la presente invención comprende sílice en una cantidad de entre 50 mg a 500 mg, más preferentemente de entre 100 mg a 300 mg.
- Preferentemente, la sílice utilizada en la composición de la presente invención es sílice anhidra o sílice hidratada.
- De forma ventajosa, la composición farmacéutica sólida contra la drogodependencia de la presente invención comprende sílice anhidra en una cantidad de entre 50 mg a 100 mg, o sílice hidratada en una cantidad de entre 100 mg a 200 mg.
- la harina o goma guar es el producto de la molienda del endosperma de las semillas de guar *Cyamopsis tetragonoloba*, una planta herbácea de cultivos de leguminosa típica de la región de la India y Pakistán. El principal componente es un galactomanano, un trisacárido compuesto por unidades de galactosa y manosa, polimerizado para formar cadenas de  $\alpha$ -D-manopiranosilo unidas con un enlace  $\beta$ -D-(1-4) glicosídico y que tiene un peso molecular de entre 200.000 y 300.000 Dalton, para formar una cadena 1-4 lineal con ramas 1-6 laterales cortas de galactosa, con una relación galactosa/manosa de aproximadamente 2:1. La goma guar se denomina también guaran o se abrevia a menudo como GG.
- Preferentemente, la composición farmacéutica sólida contra la drogodependencia de la presente invención comprende harina de guar en una cantidad de entre 150 mg a 250 mg, ventajosamente en una cantidad de aproximadamente 200 mg.
- Preferentemente, la harina de guar útil en la presente invención tiene una granulometría fina, con un diámetro promedio de menos de 100  $\mu$ m, preferentemente menos de 80  $\mu$ m. Sobre la base de la experiencia obtenida mediante la presente invención, el solicitante cree, de hecho, que la harina de guar con granulometría mayor de 100  $\mu$ m no es adecuada para los fines de la presente invención.
- De forma ventajosa, la harina de guar útil en la presente invención tiene un diámetro promedio de entre 10  $\mu$ m a 80  $\mu$ m, y particularmente de 30  $\mu$ m a 80  $\mu$ m.
- Preferentemente, la composición sólida contra la drogodependencia de la presente invención comprende un diluyente soluble en agua en una cantidad de entre 1000 mg a 4000 mg, más preferentemente de 1500 mg a 3500 mg.
- De forma ventajosa, la composición farmacéutica sólida contra la drogodependencia de la presente invención comprende un diluyente soluble en agua en una cantidad de entre 2000 mg a 3000 mg.
- Los diluyentes solubles en agua usados preferentemente en la composición farmacéutica de la presente invención son, por ejemplo, maltodextrinas, sacarosa en polvo, sacarosa cristalina, lactosa, dextrosa, manitol, sorbitol, xilitol, etc.
- De forma ventajosa, el diluyente soluble en agua preferido se selecciona entre el grupo que consiste en maltodextrina con DE comprendida entre 10 y 20, preferentemente entre 15 y 20, sacarosa en polvo, y sacarosa cristalina.
- Preferentemente, el diluyente soluble en agua útil en la presente invención tiene una granulometría fina, con un diámetro promedio de menos de 500  $\mu$ m, preferentemente menos de 400  $\mu$ m. Sobre la base de la experiencia obtenida mediante la presente invención, el solicitante de hecho cree que un diluyente soluble en agua con

granulometría mayor de 500 µm no es adecuado para los fines de la presente invención.

De forma ventajosa, el diluyente soluble en agua útil en la presente invención tiene un diámetro promedio de entre 20 µm a 350 µm, y particularmente de 40 µm a 300 µm.

5 La composición farmacéutica de la presente invención puede incluir otros ingredientes usados normalmente en la preparación de formulaciones que se van a tomar oralmente tales como, por ejemplo, reguladores del pH, agentes tamponantes, edulcorantes, aromatizantes, y similares.

10 Los ejemplos de reguladores del pH adecuados son por ejemplo bicarbonato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, fosfato de sodio, citrato de sodio, y similares.

Los ejemplos útiles de agentes tamponantes están representados por fosfato de sodio básico, fosfato de sodio dibásico, tampón citrato (citrato de sodio/ácido cítrico), y similares.

15 Los ejemplos de agentes edulcorantes adecuados incluyen aspartamo, sacarina, acesulfamo, y así sucesivamente.

Los ejemplos de agentes aromatizantes adecuados incluyen aroma de pomelo, aroma de grosella, aroma de limón, aroma de naranja, aroma de caramelo, aroma de vainilla, aroma de crema, y similares.

20 La composición farmacéutica de la presente invención puede formularse como un comprimido, granulado, o polvo soluble en agua para tomarse oralmente tras disolución en el volumen adecuado de agua, preferentemente, aproximadamente 100 ml, concretamente, el volumen contenido en un vaso convencional.

25 La composición farmacéutica de la presente invención puede también formularse en composiciones efervescentes. En este caso, se añaden agentes efervescentes a la composición. Los agentes efervescentes comprenden normalmente un par de ácido-base capaz de desarrollar un gas cuando se disuelve en agua. Los ejemplos útiles de agentes efervescentes están representados por pares de ácidos-bases que comprende un ácido orgánico tal como, por ejemplo, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido fumárico, ácido adípico, ácido succínico, y las mezclas de los mismos, y un carbonato o bicarbonato de metales alcalinos o alcalinotérreos tales como, por ejemplo,

30 carbonato de calcio, bicarbonato de sodio, sesquicarbonato de sodio, y las mezclas de los mismos. La composición farmacéutica de la presente invención, cuando se disuelve en aproximadamente 10 ml de agua muestra una osmolaridad igual o mayor de 600 mOsm, preferentemente igual o mayor de 800 mOsm, y más preferentemente variando de 800 a 1.500 mOsm.

35 Se pretende que los siguientes ejemplos ilustren adicionalmente la presente invención sin limitar esta de ningún modo.

#### 40 Ejemplos

En los ejemplos siguientes, se llevaron a cabo los ensayos de inyectabilidad y los ensayos de solubilidad.

45 Se llevaron a cabo los ensayos de inyectabilidad usando una jeringuilla de 10 ml con una aguja G21 (verde) un diámetro nominal exterior de 0,8 mm o una aguja G18 (rosa) con un diámetro nominal exterior de 1,2 mm. Los ensayos se llevaron siempre a cabo a 22 °C llenando la jeringuilla con 10 ml de la solución bajo examen y colocando la jeringuilla verticalmente sobre un soporte dedicado. El ensayo se llevó a cabo midiendo el tiempo tomado para completar el vertido de 10 ml de solución desde el momento en que se coloca 1 kg de peso sobre el émbolo, o indicando el fallo al pasar.

50 Se llevaron a cabo los ensayos de solubilidad disolviendo o tratando de disolver cantidades crecientes de la composición en 100 ml de agua desionizada a 22 °C. La solución o dispersión resultante se observó visualmente y se fotografió con un microscopio digital (27x). La inspección visual de la apariencia de la dispersión o solución resultante se puntuó de 1 a 4, respectivamente buena, suficiente, insuficiente, mala. La exploración microscópica digital examinó si estuvieron presentes o no aglomeraciones.

#### Ejemplo 1 - Harina de guar

60 Se usaron cantidades crecientes de harina de guar para ensayar la solubilidad y la inyectabilidad. En la Tabla 1 siguiente se muestran las cantidades de harina de guar empleadas para llevar a cabo el ensayo de solubilidad junto con los resultados obtenidos.

TABLA 1

| Cantidad (mg) | Evaluación visual | Evaluación con microscopio digital - Aglomerados |
|---------------|-------------------|--------------------------------------------------|
| 50            | 1                 | No                                               |
| 200           | 2                 | No                                               |
| 250           | 2                 | Sí                                               |
| 300           | 4                 | Sí                                               |

El ensayo de solubilidad indicó por tanto una cantidad máxima de 200 mg de harina de guar a fin de obtener una solución aceptable en 100 ml.

Para llevar a cabo el ensayo de inyectabilidad, se usaron cuatro lotes diferentes de harina de guar de diferentes suministradores con diferente granulometría, como se muestra en la Tabla 2 siguiente. El ensayo de solubilidad previo se ha llevado a cabo con el lote 1.

TABLA 2

| Lote | Granulometría promedio ( $\mu\text{m}$ ) | Fracción < 75 $\mu\text{m}$ (%) | Fracción > 500 $\mu\text{m}$ (%) |
|------|------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| 1    | 68,09                                    | 53,91                           | 0,00                             |
| 2    | 54,78                                    | 63,72                           | 0,00                             |
| 3    | 116,3                                    | 16,10                           | 0,00                             |
| 4    | 53,5                                     | 65,75                           | 0,00                             |

En la Tabla 3 siguiente se muestran las cantidades de harina guar usadas para cada lote junto con los resultados obtenidos. Se llevó a cabo un primer ensayo solo con agua como referencia (R).

TABLA 3

| Lote | Cantidad (mg) | aguja G21 |        | aguja G18 |
|------|---------------|-----------|--------|-----------|
|      |               | Paso      | Tiempo | Paso      |
| R    | 0             | Sí        | 14     | Sí        |
| 1    | 50            | Sí        | 18     | Sí        |
|      | 75            | Sí        | 20     | Sí        |
|      | 100           | Sí        | 25     | Sí        |
|      | 125           | Sí        | 41     | Sí        |
|      | 150           | Sí        | 60     | Sí        |
|      | 175           | Sí        | 107    | Sí        |
|      | 200           | No        | -      | Sí        |
| 2    | 50            | Sí        | 17     | Sí        |
|      | 100           | Sí        | 25     | Sí        |
|      | 150           | Sí        | 63     | Sí        |
| 3    | 50            | Sí        | 13     | Sí        |
|      | 100           | Sí        | 23     | Sí        |
|      | 150           | Sí        | 27     | Sí        |
| 4    | 50            | Sí        | 17     | Sí        |
|      | 100           | Sí        | 22     | Sí        |
|      | 150           | Sí        | 65     | Sí        |

El ensayo de inyectabilidad llevado a cabo hasta 200 mg mostró que solo con la harina de guar no era posible preparar una composición que fuera soluble en 100 ml de agua y al mismo tiempo no fuera inyectable si se disolvía en 10 ml de agua.

Los resultados obtenidos sugirieron que la granulometría afecta la capacidad de espesamiento. El lote 3 que mostró la granulometría promedio más elevada era el lote con menor capacidad de espesamiento.

#### Ejemplo 2 - Sílice anhidra

Se usaron cantidades crecientes de sílice anhidra para ensayar la solubilidad y la inyectabilidad.

Para llevar a cabo el ensayo de solubilidad, se usaron las cantidades de sílice que se muestran en la Tabla 4 siguiente junto con los resultados obtenidos.

TABLA 4

| Cantidad (mg) | Evaluación visual | Aglomerados |
|---------------|-------------------|-------------|
| 1000          | 1                 | No          |
| 2000          | 2                 | No          |

(continuación)

| Cantidad (mg) | Evaluación visual | Aglomerados |
|---------------|-------------------|-------------|
| 4000          | 3                 | Sí          |
| 6000          | 4                 | Sí          |

El ensayo de solubilidad indicó por tanto una cantidad máxima de 2000 mg de sílice anhidra a fin de obtener una solución aceptable en 100 ml. Estas cantidades mostraron la buena solubilidad de la sílice anhidra en agua, y se predijo un efecto de espesamiento malo para las cantidades de menos de 1000 mg.

5 En la Tabla 5 siguiente se muestran las cantidades de sílice anhidra empleadas para llevar a cabo el ensayo de inyectabilidad junto con los resultados obtenidos.

TABLA 5

| Cantidad (mg) | aguja G21 |        | aguja G18 |
|---------------|-----------|--------|-----------|
|               | Paso      | Tiempo | Paso      |
| 100           | Sí        | 14     | Sí        |
| 200           | Sí        | 17     | Sí        |
| 300           | Sí        | 45     | Sí        |
| 500           | Sí        | 48     | Sí        |
| 600           | Sí        | 60     | Sí        |
| 750           | Sí        | 300    | Sí        |

10 Los resultados del ensayo de inyectabilidad confirmaron la falta de idoneidad de la sílice anhidra para los objetivos previstos. Las cantidades de sílice anhidra necesarias para obtener una solución no inyectable crearían una solución, aunque visualmente aceptable, con mala palatabilidad.

#### 15 Ejemplo 3 - Sílice hidratada

Los ensayos de inyectabilidad y solubilidad llevados a cabo con la sílice hidratada no producen resultados significativamente diferentes y mejores que los obtenidos con sílice anhidra. Por el contrario, la sílice hidratada demostró ser incluso más soluble con un efecto de espesamiento más bajo también con cantidades de hasta 1000 mg que mostraron el paso al ensayo de inyectabilidad con una aguja G21 en 64 segundos.

#### Ejemplo 4 - Goma xantana

25 Los ensayos de solubilidad llevados a cabo con goma xantana produjeron, siempre con cantidades bajas, dispersiones visualmente insuficientes con la presencia de algunos aglomerados. Este producto se descartó por tanto sin ensayo adicional.

#### Ejemplo 5 - Combinaciones binarias

30 Se repitió el ensayo de inyectabilidad usando 200 mg de harina de guar mezclada con las cantidades de sílice hidratada o sílice anhidra proporcionadas en las tablas 6a y 6b siguientes junto con los resultados obtenidos. La harina de guar utilizada correspondió al lote 1 del ejemplo 1.

TABLA 6A

| Sílice anhidra (mg) | aguja G21 |        | aguja G18 |        |
|---------------------|-----------|--------|-----------|--------|
|                     | Paso      | Tiempo | Paso      | Tiempo |
| 25                  | No        |        | Sí        | 13     |
| 50                  | No        | -      | No        | -      |
| 75                  | No        | -      | No        | -      |
| 100                 | No        | -      | No        | -      |

TABLA 6b

| Sílice hidratada (mg) | aguja G21 |        | aguja G18 |        |
|-----------------------|-----------|--------|-----------|--------|
|                       | Paso      | Tiempo | Paso      | Tiempo |
| 50                    | No        | -      | Sí        | 12     |
| 75                    | No        | -      | Sí        | 35     |
| 100                   | No        | -      | No        | -      |

40 Los resultados obtenidos mostraron de forma sorprendente que cantidades de sílice relativamente pequeñas, muy por debajo de las requeridas si se usan solas, tienen un efecto sinérgico y perturbador en combinación con la harina de guar.



El solicitante ha indicado de hecho de forma sorprendente que con una aguja G18 utilizando sílice anhidra en una cantidad de 25 mg hubo un paso en un tiempo corto, aumentando a la vez la cantidad de 50 mg, en vez de observar, como se habría de esperar, un moderado aumento en el tiempo de paso, se observó un fuerte aumento en la viscosidad de la solución que dio como resultado un no paso.

De manera similar, el solicitante observó de forma sorprendente que el mismo fuerte aumento en la viscosidad de la solución se produjo también con la sílice hidratada pasando desde la cantidad de 75 mg a la cantidad de 100 mg.

El ensayo de solubilidad llevado a cabo con la mezcla de 200 mg de harina de guar y 100 mg de sílice anhidra o hidratada produjo resultados óptimos en ambos casos, con una evaluación visual de 1 (buena) y la total ausencia de aglomerados visibles en el microscopio digital (27x).

#### Ejemplo 6 - Diluyente soluble en agua

A fin de preparar una composición farmacéutica, se ensayaron algunos diluyentes solubles en agua en combinación con 100 mg de sílice anhidra y 200 mg de harina de guar. En la Tabla 7 siguiente se muestra el tipo y la cantidad de diluyente soluble en agua junto con los resultados obtenidos en los ensayos de solubilidad e inyectabilidad.

TABLA 7

| Diluyente     | Cantidad (mg) | Inyectabilidad con aguja G18 | Apariencia de la solución |
|---------------|---------------|------------------------------|---------------------------|
| Sorbitol      | 3000          | No                           | 1                         |
| Sacarosa      | 3000          | No                           | 1                         |
| Lactosa       | 3000          | No                           | 1                         |
| Maltodextrina | 3000          | No                           | 1                         |

Los datos resumidos en la Tabla 7 mostraron que los diluyentes comúnmente usados no afectan a la apariencia de la solución en el ensayo de solubilidad y retuvieron la no inyectabilidad también con la aguja G18.

#### Ejemplo 7 - Composición farmacéutica

Sobre la base de los resultados obtenidos, se preparó una formulación de un granulado soluble en agua que contenía ibuprofeno y oxicodona. En la Tabla 8 siguiente se muestra la composición cualitativa y cuantitativa de la formulación.

TABLA 8

| Componentes                   | Cantidad (mg) |
|-------------------------------|---------------|
| Ibuprofeno sódico             | 512           |
| Oxicodona                     | 20            |
| Bicarbonato de sodio en polvo | 50            |
| Aroma natural de limón        | 70            |
| Sílice anhidra                | 100           |
| Acesulfamo K                  | 70            |
| Maltodextrina                 | 2988          |
| Harina de guar                | 200           |
| Granulado                     | 2100          |
| Total                         | 6110          |

El granulado usado en la preparación de la formulación se preparó previamente mediante granulación en húmedo de 100 mg de ácido ascórbico, 1.000 mg de sacarosa en polvo y 1.000 mg de sacarosa cristalina.

La formulación de la Tabla 8 se sometió a los mismos ensayos de inyectabilidad y solubilidad descritos anteriormente. En la tabla 9 siguiente se resumen los resultados.

TABLA 9

| Inyectabilidad con aguja G21 | Inyectabilidad con aguja G18 | Apariencia de la solución |
|------------------------------|------------------------------|---------------------------|
| No                           | No                           | 1                         |

La osmolaridad de la solución obtenida disolviendo la formulación de la Tabla 8 en 10 ml de agua desionizada, medida con osmómetros Gonotec Osmomat 030, fue igual a aproximadamente 855 mOsm.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica sólida contra la drogodependencia que comprende un principio activo con potencial para la drogodependencia, sílice en una cantidad de entre 10 mg a 1000 mg, harina de guar en una cantidad de entre 100 mg a 300 mg y un diluyente soluble en agua en una cantidad de entre 500 mg a 5000 mg.
2. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende sílice en una cantidad de entre 50 mg a 500 mg.
3. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende sílice en una cantidad de entre 100 mg a 300 mg.
4. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicha sílice es sílice anhidra.
5. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicha sílice es sílice hidratada.
6. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende harina de guar en una cantidad de entre 150 mg a 250 mg.
7. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende harina de guar en una cantidad de aproximadamente 200 mg.
8. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha harina de guar tiene un diámetro promedio menor de 100  $\mu\text{m}$ , preferentemente menor de 80  $\mu\text{m}$ .
9. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha harina de guar tiene un diámetro promedio de entre 10  $\mu\text{m}$  a 80  $\mu\text{m}$ , más particularmente de 30  $\mu\text{m}$  a 80  $\mu\text{m}$ .
10. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende un diluyente soluble en agua en una cantidad de 1000 mg a 4000 mg, más preferentemente de 1500 mg a 3500 mg.
11. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 10, en la que dicho diluyente soluble en agua se selecciona entre el grupo que consiste en maltodextrinas, sacarosa en polvo, sacarosa cristalina, lactosa, dextrosa, manitol, sorbitol, xilitol y mezclas de los mismos.
12. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 10, en la que dicho diluyente soluble en agua tiene un diámetro promedio menor de 500  $\mu\text{m}$ , preferentemente menor de 400  $\mu\text{m}$ .
13. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 10, en la que dicho diluyente soluble en agua tiene un diámetro promedio de entre 20  $\mu\text{m}$  a 350  $\mu\text{m}$ , preferentemente de 40  $\mu\text{m}$  a 300  $\mu\text{m}$ .
14. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho principio activo con potencial para la drogodependencia se selecciona entre el grupo que consiste en opioideos, tranquilizantes (antiansiedad y antipsicóticos), estimulantes y narcóticos.
15. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende un principio activo secundario, sin potencial para la drogodependencia, seleccionado preferentemente entre el grupo que comprende un analgésico.
16. La composición farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha composición, cuando se disuelve en aproximadamente 10 ml de agua, muestra una osmolaridad igual o mayor de 600 mOsm.