

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11)

021902

(13)

B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации
и выдачи патента: **2015.09.30**

(51) Int. Cl. **A61K 9/20** (2006.01)
A61K 31/135 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)

(21) Номер заявки: **200900249**

(22) Дата подачи: **2007.07.25**

**(54) ТВЕРДАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, ОБРАЗУЮЩАЯ ГЕЛЬ В
ПРИСУТСТВИИ ВОДЫ, И ТВЕРДАЯ КАПСУЛА, СОДЕРЖАЩАЯ ЕЕ**

(31) **0606956**

(32) **2006.07.28**

(33) **FR**

(43) **2009.06.30**

(86) **PCT/FR2007/051724**

(87) **WO 2008/012474 2008.01.31**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**БУШАРА-РЕКОРДАТИ; АССИСТАНС
ПЮБЛИК ОПИТО ДЕ ПАРИ (FR)**

(72) Изобретатель:
**Берлёр Мари-Пьер, Шомель Жан-Клод,
Гюйон Франсуа, Ори Жан-Жак, Кин Тьерри,
Ле Паллек Жиль, Моро Элизабет (FR)**

(74) Представитель:
Саломатина И.С. (RU)

(56) **US-A1-2006110327**

EP-A-1557179

WO-A-0038649

US-A-4070494

US-A1-2004126428

**KIBBE A. H. (ED): "Cellulose, Microcrys-
talline", HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL
EXCIPIENTS, WASHINGTON, DC: APHA,
US, 2000, pages 102-105, XP002217631, ISBN:
0-85369-381-1, page 102, column 1, paragraphs
FUNCTIONAL, CATEGORY 102**

**KIBBE A. H. (ED): "Cellulose, Powdered",
HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL
EXCIPIENTS, WASHINGTON, DC: APHA,
US, 2000, pages 102-105, XP002423964, ISBN:
0-85369-381-1, page 107, column 1, paragraphs
6.FUNCTIONAL, CATEGORY**

(57) Изобретение предусматривает твердую фармацевтическую композицию, предназначенную для перорального приема, образующую гель в присутствии воды, содержащую по меньшей мере один активный наркотический или психотропный ингредиент, по меньшей мере один гелеобразователь, выбранный из гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, метилцеллюлозы, этилметилцеллюлозы, натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (СМС) и кальциевой соли карбоксиметилцеллюлозы, и по меньшей мере один разрыхлитель, который является натриевой солью карбоксиметилкрахмала, в которой по меньшей мере один гелеобразователь и по меньшей мере один разрыхлитель присутствуют в массовом соотношении от 0,4-0,6/1, а массовое содержание гелеобразователя(ей) составляет от 10 до 20% композиции. Изобретение также предусматривает твердую капсулу, содержащую предложенную твердую фармацевтическую композицию, и способ приготовления предложенной твердой капсулы.

B1

021902

021902

B1

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям активных веществ, более конкретно, относящихся к группе наркотических веществ, которые трудно вводить иным способом, отличным от традиционного.

В медицине используется множество наркотических средств, в частности опийных препаратов, таких как левацетилметадол, бупренорфин, гидроморфон, метадон, которые могут быть использованы при заместительной терапии опийных препаратов или при лечении боли.

Удовлетворительная биодоступность большинства этих веществ при пероральном введении привела к созданию различных фармацевтических форм, адаптированных к этому способу введения.

Наркотический характер этих веществ может привести к тому, что наркоманы откажутся от нормального способа приема этих лекарств и, в частности, будут использовать их для парентерального введения и, более конкретно, для внутривенного введения. Для этого может оказаться достаточным растворить твердую форму в небольшом объеме воды.

Существует также возможность отказа от традиционного способа приема других веществ, не являющихся наркотиками. Например, речь идет об активных психотропных препаратах. Для наркоманов проще всего в использовании твердые капсулы, поскольку неудобство таблеток состоит в том, что перед растворением их необходимо раздавить.

Было бы желательно иметь в распоряжении твердые фармацевтические композиции в форме твердых капсул (еще называемых жесткими капсулами), содержащие активные вещества, более конкретно, относящиеся к категории наркотических веществ, которые трудно вводить иным способом, отличным от традиционного.

Также было бы желательно, чтобы упомянутые твердые фармацевтические композиции сохраняли хорошую биодоступность.

Например, в WO 00/38649 описаны твердые фармацевтические композиции в форме таблеток, которые после введения в жидкости объемом 20 мл или более либо образуют нерастворимые частицы, непригодные к введению посредством инъекции, либо остаются в воде во взвешенном состоянии в виде таблеток.

Так, в результате продолжительных исследований подавшая заявку компания разработала твердую фармацевтическую композицию в форме твердой капсулы, предназначенную именно для перорального приема, которая образует гель в присутствии воды, более конкретно, небольшого объема воды, необходимого для парентеральной инъекции.

В этой связи объектом настоящей заявки является твердая фармацевтическая композиция, изготовленная в форме твердой капсулы, содержащая по меньшей мере одно действующее начало, а также по меньшей мере один гелеобразователь, выбранный из числа производных целлюлозы, таких как гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, этилметилцеллюлоза, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы и кальциевая соль карбоксиметилцеллюлозы и по меньшей мере один разрыхлитель.

При этом гелеобразователь и разрыхлитель присутствуют в массовом соотношении от 0,3 до 0,7/1, и массовая доля гелеобразователя (ей) составляет от 10 до 20% композиции.

Гелеобразователь и разрыхлитель присутствуют в массовом соотношении друг к другу от 0,3 до 0,7/1, предпочтительно от 0,35 до 0,65/1, более предпочтительно от 0,40 до 0,60/1, более предпочтительно от 0,45 до 0,55/1 и наиболее предпочтительно около 0,5/1.

Твердая фармацевтическая композиция может иметь любую известную форму капсулы из желатина или другого материала, использованного для ее изготовления, такого как водорастворимые простые эфиры целлюлозы.

В настоящей заявке и в нижеследующем термин "гелеобразователь" означает вещество, образующее гель или увеличивающее вязкость водного раствора.

Гелеобразователь выбирается из числа производных целлюлозы, таких как гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, этилметилцеллюлоза, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (СМС), кальциевая соль карбоксиметилцеллюлозы, а именно, кальциевая соль карбоксиметилцеллюлозы и натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (СМС), особенно последнее соединение. Может также быть использована альгиновая кислота или ее соли.

Массовая доля гелеобразователя (ей) составляет от 10 до 20%, предпочтительно от 10 до 15%, более предпочтительно от 10 до 12% и наиболее предпочтительно около 10% всей композиции. Специалист сможет адаптировать ее в зависимости от выбора гелеобразователя. Обычно она не превышает 20% массы, предпочтительно 15% массы, более предпочтительно 12% массы и наиболее предпочтительно 10% общей массы композиции.

Например, в продаже имеется несколько типов СМС. Эти типы СМС отличаются друг от друга по химическим и физическим свойствам. Для образования геля в водном растворе обычно требуется концентрация СМС от 4,0 до 6,0%. Например, использование типа СМС с невысокой степенью замещения в концентрации 1% позволяет получить гель высокой вязкости 2500-4500 мП, соответствующий поставленной задаче.

В настоящей заявке и в нижеследующем термин "разрыхлитель", означает разрыхляющее или дис-

пергирующее вещество.

Разрыхлителем является, например, натриевая соль карбоксиметилкрахмала, карбонат кальция, альгиновая кислота или некоторые силикатные комплексы (силикат алюминия и магния), предпочтительно карбонат кальция или натриевая соль карбоксиметилкрахмала и наиболее предпочтительно последнее соединение.

Массовая доля разрыхлителя (ей) составляет предпочтительно от 20 до 40%, более предпочтительно от 20 до 30% и наиболее предпочтительно 20% всей композиции.

Следует отметить, что изобретение преимущественно внедряет более высокое, чем обычно (обычное содержание составляет от 2 до 8%), содержание разрыхлителя, например натриевой соли карбоксиметилкрахмала (СМА). Разрыхлитель позволяет быстрее диспергировать смесь порошков, обеспечивая, таким образом, смачивание порошка и способствуя превращению смеси в гель.

В преимущественных условиях осуществления изобретения содержание гелеобразователя и разрыхлителя количественно определяется таким образом, чтобы обеспечить мгновенное образование геля из порошка упомянутой выше твердой фармацевтической композиции после добавления водного раствора, предпочтительно воды, то есть менее чем через одну минуту, предпочтительно менее чем через 30 с, более предпочтительно менее чем через 20 с и наиболее предпочтительно менее чем через 15 с после начала перемешивания смеси порошков и водного раствора. Перемешивание выполняется попеременными возвратно-поступательными движениями рукой пробирки для гемолиза объемом 5 мл, содержащей смесь 150 мг порошка и 3 мл воды, со скоростью 50 поворотов сосуда на 180° в минуту при температуре окружающей среды. Более конкретно, объем 3 мл представляет собой примерный объем, используемый наркоманами для введения наркотика, выпускаемого в твердой форме.

Твердая фармацевтическая композиция по изобретению может включать в качестве действующего начала фармакологически активные органические соединения, преимущественно наркотические вещества, используемые в медицине, более конкретно, в человеческой медицине, в частности, опиинные препараты, такие как левацетилметадол, бупренорфин, гидроморфон или метадон.

Эти наркотические вещества, в частности, являются активными веществами, которые можно использовать при лечении людей, они внесены в списки в приложениях I, II, III и IV Постановления от 22 февраля 1990 г., устанавливающего перечень веществ, относящихся к категории наркотиков (Официальный бюллетень законодательства Франции от 07/06/1990).

В качестве активных веществ, относящихся к категории наркотиков и внесенных в список приложения I, можно назвать, например, метадон, гидроморфон, оксикодон; в качестве активных веществ, относящихся к категории наркотиков и внесенных в список приложения II, можно назвать, например, кодеин, декстропропаксифен, дигидрокодеин; в качестве активных веществ, относящихся к категории наркотиков и внесенных в список приложения III, можно назвать, например, гамма-гидроксимасляную кислоту, метаквалон, метилфенидат; и в качестве активных веществ, относящихся к категории наркотиков и внесенных в список приложения IV, можно назвать, например, набилон и его соли, тетрагидроканнабиолы и их соли.

Например, ненаркотические вещества, являющиеся активными веществами, отнесенными к психотропным препаратам, которые можно использовать при лечении людей, в основном, внесены в списки в таблице III (имеющие терапевтическую ценность от средней до высокой согласно Венской Конвенции) и в таблице IV (имеющие терапевтическую ценность от низкой до высокой согласно Венской Конвенции) Постановления от 22 февраля 1990 г., устанавливающего для Франции перечень веществ, относящихся к психотропным препаратам.

В качестве активных веществ, относящихся к психотропным препаратам и внесенных, в основном, в таблицу III, можно назвать, например, бупренорфин и флунитразепам, а в качестве активных веществ, относящихся к психотропным препаратам и внесенных, в основном, в табл. IV, можно назвать, например, барбитураты, в частности аллобарбитал, барбитал, фенобарбитал; бензодиазепины, в частности диазепам, лоразепам, тетразепам, снотворные, родственные бензодиазепинам, в частности золпидем, другие анксиолитические средства, в частности мепробамат.

Как применительно к наркотикам, так и к ненаркотическим веществам может также идти речь об их изомерах в тех случаях, когда они могут существовать, исходя из соответствующей химической формулы упомянутых веществ, сложных и простых эфиров упомянутых веществ или упомянутых изомеров, различных солях упомянутых веществ, их изомеров, их сложных и простых эфиров.

С учетом обычной дозировки используемого действующего начала в композиции по изобретению массовая доля действующего начала может варьировать предпочтительно в диапазоне от 0,3 до 54%, более предпочтительно от 0,5 до 40%, более предпочтительно от 0,5 до 30,0% и наиболее предпочтительно от 0,6 до 27,0% всей композиции. Например, единичная доза действующего начала может составлять от 1 до 40 мг для хлоргидрата метадона.

В композиции по изобретению действующее начало, как правило, смешано по крайней мере с одним индифферентным веществом, зачастую преобладающим по массе, действующим в качестве разбавителя, таким как, например, фосфат кальция, лактоза, маннитол, микрокристаллическая целлюлоза или крахмал.

Действующее вещество, как правило, смешано по крайней мере с одним смазывающим веществом, способствующим лучшей текучести порошка при промышленном изготовлении композиции, таким как, например, тальк, кукурузный крахмал, безводный коллоидный кремний или любое другое аналогичное вещество.

Действующее начало, как правило, смешано по крайней мере с одним смазывающим веществом, позволяющим уменьшить трение между частицами, таким как стеариновая кислота или ее соли (стеарат кальция, стеарат магния), лаурилсульфат натрия, или любым другим веществом, обладающим аналогичными свойствами.

Массовая доля смазывающих (его) веществ (а) составляет предпочтительно от 0,25 до 5%, более предпочтительно от 0,5 до 2,5%, более предпочтительно от 0,75 до 1,5% и наиболее предпочтительно от 0,8 до 1,2% всей композиции.

При разработке вышеназванной композиции могут быть предусмотрены любые другие добавки, совместимые с композицией и внутренними свойствами фармацевтической формы, такие как вещества, препятствующие склеиванию, антиоксиданты, красители, витамины, минеральные соли, вкусовые добавки, вещества для полировки, сборки, разделения или их смеси.

Для получения фармацевтической формы, стабильной во времени в обычных условиях хранения, выбранные для композиции индифферентные вещества предпочтительно являются химически инертными по отношению к активному веществу.

В физическом плане индифферентные вещества, которые, как правило, являются преобладающими (разбавители, гелеобразователи и разрыхлители), предпочтительно обеспечивают соответствующий гранулометрический состав.

Так, например, 90% частиц имеют размер менее чем примерно 130 мкм, и 50% частиц имеют размер более чем примерно 50 мкм для того, чтобы обеспечить однородное смешивание с действующим началом, в котором 90% частиц имеют размер менее 380 мкм с медианой распределения расположенной около 180 мкм. (Размер частиц определяют методом лазерной дифракции).

Важным аспектом является массовое соотношение между гелеобразователем и разрыхлителем. Порошкообразную смесь с компонентами в различных пропорциях соединяли с разными объемами воды. Регистрировали следующие наблюдения за порошкообразной смесью после ее соприкосновения с водой и перемешивания вихревым движением в течение 5 с: до перемешивания, диспергирование порошкообразной смеси или появление комочков после перемешивания, образование геля или растворение порошкообразной смеси, сохранение комочков или существование смеси в форме порошка. Специальное массовое соотношение между гелеобразователем и разрыхлителем позволяет обеспечить быстрое разрыхление порошкообразной смеси в присутствии воды, как правило, без перемешивания и образование геля сразу же после перемешивания.

Объектом настоящего изобретения также является способ изготовления твердой фармацевтической композиции такой, как описано выше, характеризующийся тем, что для получения желаемой композиции смешивают разные компоненты и помещают их в твердую капсулу.

Твердые капсулы, являющиеся объектом настоящего изобретения, обладают очень интересными свойствами и качествами. Хотя сохраняется возможность экстрагирования действующего начала из любой фармацевтической формы, упомянутые выше твердые фармацевтические композиции делают эту процедуру сложной и долгой и позволяют предупредить практику простого и быстрого введения препарата посредством инъекций с помощью обычных средств, используемых наркоманами, после простого растворения содержимого твердой капсулы в небольшом объеме воды.

Специальное соотношение между гелеобразователем и разрыхлителем позволяет обеспечить быстрое разрыхление порошкообразной смеси в присутствии воды, как правило, без перемешивания и образование геля сразу же после перемешивания.

Соприкосновение с водным раствором порошка, образовавшегося из композиции, приводит к образованию геля, который делает невозможным или, по меньшей мере, очень сложным аспирацию водной смеси. Этот привлекательный признак связан со стандартом EN ISO 7886-1 (Стерильные подкожные шприцы, одноразовые - часть 1: Шприц для ручного применения. Приложение G: Способ определения усилий, необходимых для функционирования поршня - Таблица G1: Предлагаемые величины), предельные значения находятся в интервале от 0,25 до 1 даН.

Повышенная вязкость раствора, полученного в присутствии воды с использованием композиции, являющейся объектом изобретения, не уменьшает биодоступность действующего начала.

Эти свойства проиллюстрированы ниже в экспериментальной части заявки. Они обосновывают использование описанных выше композиций при изготовлении твердых капсул, предназначенных для перорального приема.

Изобретение предусматривает твердую фармацевтическую композицию в форме твердой капсулы, содержащую по меньшей мере один активный наркотический или психотропный ингредиент, по меньшей мере один гелеобразователь, выбранный из гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, метилцеллюлозы этилметилцеллюлозы, натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (СМС) и кальциевой соли карбоксиметилцеллюлозы, и по меньшей мере один разрыхли-

тель, который является натриевой солью карбоксиметилкрахмала, в которой по меньшей мере один гелеобразователь и по меньшей мере один разрыхлитель присутствуют в массовом соотношении от 0,4-0,6/1, а массовое содержание гелеобразователя(ей), составляет от 10 до 20% композиции.

Изобретение также предусматривает способ приготовления предложенной твердой фармацевтической композиции, согласно которому смешивают разные компоненты и помещают их в твердую капсулу.

Предпочтительные условия осуществления описанных выше твердых фармацевтических композиций распространяются также на другие объекты по изобретению, рассматриваемые выше, в частности на способ превращения твердой фармацевтической композиции, описанной выше, в трудно поддающуюся введению посредством инъекции и на использование смеси, включающей по меньшей мере один гелеобразователь и по меньшей мере один разрыхлитель, в которой гелеобразователь и разрыхлитель присутствуют в массовом соотношении от 0,3 до 0,7/1, для превращения твердой фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно действующее начало, в трудно поддающуюся введению посредством инъекции.

На фиг. 1 представлена динамика содержания метадона в плазме после многократного введения человеку *in vivo* 60 мг хлоргидрата метадона в форме сиропа (контроль) и в форме твердой капсулы (тестируемой формулы) у 26 пациентов. (Sugar = сироп; Time = время).

Приведенные ниже примеры иллюстрируют настоящую заявку. Они были осуществлены с использованием наркотиков, для которых способ по изобретению представляет наибольший интерес, но можно было бы использовать другие действующие начала.

Пример 1. Порошок

Был изготовлен порошок, имеющий следующую композицию по массе:

	%
Хлоргидрат метадона	5,0
Натриевая соль кармелозы	10,0
Натриевая соль карбоксиметилкрахмала	20,0
Стеарат магния	1,0
Безводный коллоидный кремний	1,0
Моногидрат лактозы	63,0

Пример 2. Твердые капсулы хлоргидрата метадона

Были изготовлены капсулы из жесткого желатина, содержащие порошок, имеющий следующую композицию по массе:

	%
Хлоргидрат метадона	20,0
Натриевая соль кармелозы	10,0
Натриевая соль карбоксиметилкрахмала	20,0
Стеарат магния	1,0
Безводный коллоидный кремний	1,0
Моногидрат лактозы	48,0

В одной твердой капсуле находится 100 мг описанной выше смеси.

Использование натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы в количестве, превышающем количество по настоящему изобретению (> 10%), влечет за собой снижение содержания воды в твердой оболочке, что делает ее хрупкой, снижая прочность.

Пример 3. Испытание введения посредством инъекции действующих начал, экстрагированных из композиции из примера 2

Трудность введения посредством инъекции лекарственного средства после его растворения устанавливается на основании испытания стабильности гелей, вязкости и прохождения по иглам шприцев с определением силы, приложенной к поршню.

Трудность введения посредством инъекции разработанной формулы была проверена с помощью приема, адаптированного к известным способам, применяемым потребителями запрещенных наркотиков для растворения содержимого твердых капсул, при этом

отслеживали трудность аспирации с помощью надетой или вставленной иглы с различным диаметром внутреннего канала;

измеряли концентрацию активного вещества в растворах, приготовленных из композиций с различной дозировкой, с тем, чтобы рассчитать эффективность экстракции.

Подлежащими введению посредством инъекции считались только растворы, проходящие через иглу.

Трудность аспирации геля изучали с помощью туберкулиновых шприцев, шприцев в сборе и иглы большего диаметра (номер 19), установленной на шприц на 10 мл, регистрируя внешний вид геля и измеряя время аспирации.

Применяя материалы, обычно используемые наркоманами, вводящими наркотики внутривенно (вода, лимон, слюна, зажималка, шприцы, иглы, ложки, приспособления из стерильных наборов, предназначенные для этих целей и обычно используемые наркоманами), полного растворения до состояния жидко-

го геля, проходящего через иглу с самым большим диаметром внутреннего канала, можно добиться только с помощью значительного количества воды (более 6 мл на 1 твердую капсулу) и при соблюдении особых условий (разрушать гель после нескольких аспирации, нагревать, быстро вводить с помощью шприца). Жидкий гель, полученный в соответствии с этой схемой, проходит через иглу с небольшим диаметром внутреннего канала (туберкулиновая, инсулиновая игла), но требует использования корпуса шприца объемом 10 мл и очень быстрого движения поршня, чтобы не допустить отделения иглы от корпуса шприца.

В соответствии со стандартом EN ISO 7886-1 (Стерильные подкожные шприцы, одноразовые - часть 1: Шприц для ручного применения. Приложение G: Способ определения усилий, необходимых для функционирования поршня - Таблица G1: Предлагаемые величины), предельные значения находятся в интервале от 0,25 до 1 даН. Значения, полученные для содержимого твердых капсул, приведенного в сопоставлении с водой, намного превышают эти предельные значения.

Пример 4. Биодоступность действующего начала, экстрагированного из композиции из примера 2

Испытания были проведены в стандартных условиях исследования, предписанных Европейской Фармакопеей. Композиция, являющаяся объектом изобретения, обеспечивает высвобождение всего действующего начала в среду, моделирующую желудочный сок (соляная кислота 0,1 моль/л), за период времени менее 30 мин.

Повышенная вязкость раствора, полученного в присутствии воды при использовании композиции, являющейся объектом изобретения, не уменьшает биодоступность, что подтверждается сравнением фармакокинетических кривых волонтеров, полученных после многократного введения 60 мг хлоргидрата метадона в форме:

двух твердых капсул по изобретению (1 твердая капсула из примера 2+1 твердая капсула из примера 2, но содержащая 40 мг хлоргидрата метадона и, соответственно, меньшее количество лактозы), сиропа, как показано на фиг. 1.

Твердая фармацевтическая композиция, предназначенная для перорального применения, приготовленная способом по изобретению, не может быть введена посредством инъекции в результате быстрого растворения (<2 мин) в небольшом объеме воды (1 мл), однако при этом биодоступность действующего начала не уменьшается.

Растворы, полученные в соответствии с длительной и сложной оптимизированной схемой, обладают физическими характеристиками (жидкий опалесцирующий гель в объеме, по меньшей мере, превышающий 5 мл), которые потребовали бы в случае введения посредством инъекции полученного таким способом препарата, оборудования, отличного от того, которое в настоящее время предлагается в рамках программ обмена шприцев и лабораториями при аптеках, и которое наркоманы обычно используют, и, наконец, технических знаний на различных этапах обработки, что приведет несмотря ни на что к приговору жидкости, трудно поддающейся введению посредством инъекции.

Пример 5. Образование геля из порошка хлоргидрата метадона

Был взят порошок из твердой капсулы из примера 2. Порошок поместили при температуре окружающей среды в пробирку для гемолиза объемом 5 мл с добавлением 3 мл воды и перемешивали сосуд возвратно-поступательными движениями рукой со скоростью 50 поворотов сосуда на 180° в минуту.

Гелеобразование наступало менее чем через 30 с.

На основании приведенных выше примеров и инструкций в описании специалист может без особого труда подобрать другие гелеобразователи и разрыхлители или смеси, обеспечивающие аналогичные результаты.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердая фармацевтическая композиция, предназначенная для перорального приема, которая образует гель в присутствии водного раствора, предпочтительно воды, содержащая по меньшей мере один активный наркотический или психотропный ингредиент, по меньшей мере один гелеобразователь, выбранный из гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, метилцеллюлозы этилметилцеллюлозы, натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (СМС) и кальциевой соли карбоксиметилцеллюлозы, и по меньшей мере один разрыхлитель, который является натриевой солью карбоксиметилкрахмала, в которой по меньшей мере один гелеобразователь и по меньшей мере один разрыхлитель присутствуют в массовом соотношении от 0,4-0,6/1, а массовое содержание гелеобразователя(ей) составляет от 10 до 20% композиции.
2. Композиция по п.1, характеризующаяся тем, что гелеобразователь выбран из числа натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (СМС) и кальциевой соли карбоксиметилцеллюлозы.
3. Композиция по любому из пп.1, 2, характеризующаяся тем, что массовая доля гелеобразователя(ей) составляет менее 15% общей массы композиции.
4. Композиция по любому из пп.1-3, характеризующаяся тем, что массовая доля разрыхлителя(ей) составляет от 20 до 30% всей композиции.

5. Композиция по любому из пп.1-4, характеризующаяся тем, что действующее начало является наркотическим веществом, используемым в медицине, таким как левацетилметадол, бупренорфин, гидроморфон или метадон.

6. Композиция по любому из пп.1-5, характеризующаяся тем, что она содержит по меньшей мере один разбавитель и что 90% частиц разбавителей, гелеобразователей и разрыхлителей имеют размер менее чем примерно 130 мкм, 50% частиц имеют размер более чем примерно 50 мкм и 90% частиц действующего начала имеют размер менее 380 мкм с медианой распределения, расположенной около 180 мкм.

7. Композиция по любому из пп.1-6, характеризующаяся тем, что содержание гелеобразователя и разрыхлителя количественно определяется таким образом, чтобы обеспечить образование геля из порошка твердой фармацевтической композиции после добавления водного раствора менее чем через 1 мин после начала перемешивания смеси порошков и водного раствора.

8. Твердая капсула, содержащая твердую фармацевтическую композицию по любому из пп.1-7.

9. Способ приготовления твердой капсулы по п.8, характеризующийся тем, что компоненты твердой фармацевтической композиции по любому из пп.1-7 смешивают и полученной смесью заполняют твердую капсулу.

