

**(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: <b>2007.07.25</b>	(73) Titular(es): <b>BOUCHARA-RECORDATI</b>	
(30) Prioridade(s): <b>2006.07.28 FR 0606956</b>	<b>IMMEUBLE LE WILSON 70 AVENUE DU</b>	
(43) Data de publicação do pedido: <b>2009.04.15</b>	<b>GÉNÉRAL DE GAULLE 92800 PUTEAUX</b>	<b>FR</b>
(45) Data e BPI da concessão: <b>2016.09.14</b> <b>241/2016</b>	(72) Inventor(es): <b>MARIE-PIERRE BERLEUR</b>	<b>FR</b>
	<b>JEAN-CLAUDE CHAUMEIL</b>	<b>FR</b>
	<b>FRANÇOIS GUYON</b>	<b>FR</b>
	<b>JEAN-JACQUES HOURI</b>	<b>FR</b>
	<b>THIERRY KIN</b>	<b>FR</b>
	(74) Mandatário: <b>ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS</b>	
	<b>RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA</b>	<b>PT</b>

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE SUBSTÂNCIAS ATIVAS DIFICILMENTE DESVIÁVEIS DA VIA DE ADMINISTRAÇÃO PARA A QUAL ELAS SE DESTINAM**

(57) Resumo:

UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA SÓLIDA SOB A FORMA DE UMA CÁPSULA DURA CONTENDO PELO MENOS UM INGREDIENTE ATIVO E TAMBÉM PELO MENOS UM AGENTE DE GELIFICAÇÃO SELECIONADO DE ENTRE DERIVADOS DE CELULOSE TAIS COMO HIDROXIETILCELULOSE, HIDROXIPROPILCELULOSE, HIDROXIPROPILMETILCELULOSE, METILCELULOSE, ETILMETILCELULOSE, CARBOXIMETILCELULOSE (CMC) SÓDICA E CARBOXIMETILCELULOSE CÁLCICA, E PELO MENOS UM AGENTE DE DESINTEGRAÇÃO, ESTANDO O AGENTE DE GELIFICAÇÃO E O AGENTE DE DESINTEGRAÇÃO PONDERALMENTE PRESENTES NUMA PROPORÇÃO EM MASSA DE 0,3 A 0,7/1 E SENDO O TEOR PONDERAL EM AGENTE OU AGENTES DE GELIFICAÇÃO DE 10% A 20% DA COMPOSIÇÃO, E PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO.

**RESUMO****"COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE SUBSTÂNCIAS ATIVAS  
DIFICILMENTE DESVIÁVEIS DA VIA DE ADMINISTRAÇÃO  
PARA A QUAL ELAS SE DESTINAM"**

Uma composição farmacêutica sólida sob a forma de uma cápsula dura contendo pelo menos um ingrediente ativo e também pelo menos um agente de gelificação selecionado de entre derivados de celulose tais como hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, metilcelulose, etilmetilcelulose, carboximetilcelulose (CMC) sódica e carboximetilcelulose cálcica, e pelo menos um agente de desintegração, estando o agente de gelificação e o agente de desintegração ponderalmente presentes numa proporção em massa de 0,3 a 0,7/1 e sendo o teor ponderal em agente ou agentes de gelificação de 10% a 20% da composição, e processo para a sua preparação.

**DESCRIÇÃO****"COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE SUBSTÂNCIAS ATIVAS  
DIFICILMENTE DESVIÁVEIS DA VIA DE ADMINISTRAÇÃO  
PARA A QUAL ELAS SE DESTINAM"**

A presente invenção refere-se a composições farmacêuticas de substâncias ativas, em particular as classificadas como estupefacientes, dificilmente desviáveis da via de administração para a qual elas são destinadas.

Numerosas substâncias estupefacientes são utilizadas em medicina humana, nomeadamente opiáceos tais como levacetilmetadol, buprenorfina, hidromorfona, metadona, as quais podem ser utilizadas no tratamento de substituição com opiáceos ou no tratamento da dor.

A biodisponibilidade satisfatória da maior parte destas substâncias por via oral levou ao desenvolvimento de diversas formas farmacêuticas adequadas para esta via de administração.

A natureza estupefaciente destas substâncias pode conduzir os indivíduos utilizadores de drogas a desviar a via de administração normal destes medicamentos, nomeadamente para os utilizar por injeção parentérica e em particular por via intravenosa. Para isso, pode ser suficiente pôr em solução a forma sólida num pequeno volume de água.

Outras substâncias, não estupefacientes, poderiam ser desviadas da sua via de administração normal. Trata-se, por exemplo, de substâncias ativas psicotrópicas. O mais fácil de usar por indivíduos utilizadores de drogas são as cápsulas duras porque os comprimidos têm o inconveniente de terem de ser esmagados antes da dissolução.

Seria desejável dispor de composições farmacêuticas sólidas sob a forma de cápsulas duras (ou, em francês, «gélules») de substâncias ativas, nomeadamente classificadas como estupefacientes, dificilmente desviáveis da via de administração para a qual elas estão destinadas.

Seria igualmente desejável que as referidas composições farmacêuticas sólidas conservem uma boa biodisponibilidade.

WO 00/38649 por exemplo descreve composições farmacêuticas sólidas sob a forma de comprimidos que, após a introdução numa bebida de 20 mL ou mais, cuja composição produz seja partículas insolúveis, inaptas para injeção, seja a flutuação dos comprimidos.

US 2006/110327 descreve formulações orais para lutar contra o desvio da utilização de um ingrediente ativo, compreendendo um polímero que forma um gel, um agente tensioativo irritante da mucosa nasal e um agente causador de um eritema da face. Opcionalmente, a composição pode

conter um agente de desintegração. EP 1 557 179 descreve uma composição farmacêutica sólida compreendendo um composto opiáceo, um antagonista de opiáceo e um hidrocoloide. WO 00/38649 descreve um comprimido para administração por via oral dotado de meios visuais, como a flutuação do comprimido ou a formação de partículas insolúveis, que se manifestam após a introdução do comprimido numa bebida. US 4 070 494 descreve composições farmacêuticas entéricas destinadas a lutar contra o desvio de utilização, incorporando um composto de gelificação. US 2004/126428 descreve composições farmacêuticas sob a forma de comprimidos que compreendem um núcleo contendo um resinato de opiáceo e um revestimento. O Handbook Of Pharmaceutical Excipients, Washington, DC: Apha, EUA, 2000, descreve vários excipientes.

Ora após longas pesquisas, a requerente desenvolveu uma composição farmacêutica sólida em forma de cápsula dura, em particular para administração oral, produzindo um gel na presença de água, nomeadamente uma pequena quantidade de água, compatível com uma injeção parentérica, dando toda a satisfação.

É por isso que o presente pedido de patente tem por objeto uma composição farmacêutica sólida sob a forma de cápsula dura que contém pelo menos

- um ingrediente ativo ou psicotrópico assim como
- pelo menos um agente gelificante selecionado de entre hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, metilcelulose, etilmetilcelulose,

carboximetilcelulose (CMC) sódica e carboximetilcelulose cálcica e

- pelo menos um agente de desintegração como carboximetilamido sódico,

estando o agente de gelificação e o agente de desintegração ponderalmente presentes numa proporção de 0,40 a 0,60/1 e sendo o teor ponderal em agente(s) de gelificação de 10 a 20% da composição.

O agente de gelificação e o agente de desintegração estão ponderalmente presentes numa proporção de um para o outro de 0,40 a 0,60/1, em particular de 0,45 a 0,55/1, mais preferivelmente cerca de 0,5/1.

A composição farmacêutica sólida pode ser de qualquer forma conhecida de cápsula dura, de gelatina ou outro material usado para o seu fabrico como éteres de celulose hidrossolúveis.

No presente pedido e no que se segue, o termo "agente gelificante" designa um agente de gelificação ou aumentador da viscosidade em solução aquosa.

O agente de gelificação é selecionado de entre hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, metilcelulose, etilmetilcelulose, carboximetilcelulose (CMC) sódica, carboximetilcelulose cálcica, especialmente carboximetilcelulose cálcica e carboximetilcelulose (CMC) sódica, particularmente esta última. O ácido algínico ou os seus sais, também podem ser usadas.

O teor ponderal de agente(s) gelificante(s) será de 10 a 20%, de preferência de 10 a 15%, nomeadamente de 10 a 12%, muito particularmente de cerca de 10% da composição total. O perito na técnica poderá adaptar aquele em função da escolha do agente gelificante. Geralmente, não será superior a 20% em massa, de preferência 15% em massa, nomeadamente 12% em massa, particularmente 10% em massa da composição total.

Por exemplo vários graus de CMC estão comercialmente disponíveis. Estas CMCs diferem entre elas nas suas características químicas e físicas. Uma concentração de 4,0 a 6,0% de CMC é geralmente necessária para permitir a formação de um gel em solução aquosa. A utilização de um grau de CMC com um baixo grau de substituição a uma concentração de 1% permite, por exemplo, a obtenção de gel de elevada viscosidade a 2500-4500 mPa·s compatível com a finalidade a que se destina.

No presente pedido e no que se segue, o termo "agente de desintegração" designa um agente de desintegração ou de dispersão.

Pelo menos um desintegrante é carboximetilamido sódico.

O teor ponderal de agente(s) desintegrante(s) é, vantajosamente, de 20 a 40%, de preferência de 20 a 30%, mais preferivelmente 20% da composição total.

Deve notar-se que a presente invenção utiliza vantajosamente proporções de agente de desintegração, por exemplo o carboximetilamido (CMA) sódico, mais importantes que a utilização habitual (concentração usual de 2 a 8%). O agente de desintegração permite uma dispersão mais rápida da mistura em pó e assim uma molhagem dos pós, favorecendo a gelificação da mistura.

Nas condições preferenciais de realização da invenção, o teor de agente gelificante e de desintegração é doseado para permitir a gelificação imediata do pó de uma composição farmacêutica sólida acima após a adição de uma solução aquosa, de preferência água, isto é, em menos de 1 minuto, de preferência em menos de 30 segundos, particularmente em menos de 20 segundos, muito particularmente em menos de 15 segundos após o início da agitação da mistura de pó e da solução aquosa. A agitação é realizada com a ajuda de um movimento alternante de viragem manual dum tubo de hemólise com um volume de 5 mL contendo uma mistura de 150 mg do pó com 3 mL de água, à velocidade de 50 viragens de 180° do recipiente por minuto, à temperatura ambiente. O volume de 3 mL é em particular o volume aproximado que utilizam os viciados em drogas para se injetar um estupefaciente apresentado na forma sólida.

A composição farmacêutica sólida da invenção poderá compreender a título de ingrediente ativo compostos orgânicos farmacologicamente ativos, e de preferência subs-

tâncias estupefacientes utilizadas em medicina nomeadamente humana, e particularmente opiáceos tais como levacetilmétadol, buprenorfina, hidromorfona ou metadona.

As substâncias estupefacientes incluem particularmente as substâncias ativas que podem ser utilizadas em terapia humana e listadas nos Anexos I, II, III e IV do Decreto de 22 de fevereiro de 1990 que estabelece a lista de substâncias classificadas como estupefacientes (J. O. de la République Française du 07/06/1990).

Podem ser citadas como substâncias ativas classificadas como estupefacientes e listadas no Anexo I, por exemplo a metadona, hidromorfona, oxicodona, como substâncias ativas classificadas como estupefacientes e listadas no Anexo II, por exemplo a codeína, dextropropoxifeno, dihidrocodeína, como substâncias ativas classificadas como estupefacientes e listadas no Anexo III, por exemplo o ácido gama-hidroxibutírico, metaqualona, fenidato de metilo, e como substâncias ativas classificadas como estupefacientes e listadas no Anexo IV, a nabilona e seus sais, e os tetra-hidrocanabinóis e seus sais.

As substâncias não estupefacientes são por exemplo as substâncias ativas classificadas como psicotrópicos suscetíveis de serem utilizados em terapia humana e listados principalmente nos Quadros III (apresentando um valor terapêutico médio a grande de acordo com a Convenção de Viena) e IV (apresentando um valor terapêutico pequeno a

grande de acordo com a Convenção de Viena) de acordo com o Decreto de 22 de Fevereiro de 1990 que estabelece em França a lista de substâncias classificadas como psicotrópicas.

Podem ser citadas como substâncias ativas classificadas como psicotrópicas e listadas principalmente na Tabela III, por exemplo a buprenorfina e flunitrazepam e como substâncias ativas classificadas como psicotrópicos e listadas principalmente nas Tabelas IV barbituratos como por exemplo alobarbital, barbital, fenobarbital, benzodiazepinas como por exemplo diazepam, lorazepam, tetrazepam, hipnóticos aparentados com benzodiazepinas como por exemplo zolpidem, outros ansiolíticos como por exemplo meprobamato.

Pode também tratar-se, tanto para as substâncias estupefacientes como para as substâncias não estupefacientes, dos seus isómeros nos casos em que eles podem existir, em conformidade com a fórmula química correspondente das ditas substâncias, ésteres e éteres das ditas substâncias ou dos ditos isómeros, dos diferentes sais das ditas substâncias, de seus isómeros, de seus ésteres e éteres.

Na composição da invenção, dadas as posologias habituais do ingrediente ativo utilizado, o teor de ingrediente ativo poderá variar ponderalmente no intervalo vantajosamente de 0,3 a 54%, de preferência de 0,5 a 40%, nomeadamente de 0,5 a 30,0%, particularmente de 0,6 a 27,0% da composição total. Por exemplo, a quantidade de uma dose unitária do ingrediente ativo pode ir de 1 mg a 40 mg para o cloridrato de metadona.

Na composição da invenção, o ingrediente ativo será geralmente misturado também com pelo menos um excipiente inerte, muitas vezes ponderalmente maioritário, intervindo como agente diluente tal como, por exemplo, o fosfato de cálcio, lactose, manitol, celulose microcristalina ou amido.

A substância ativa será também geralmente misturada com pelo menos um agente de lubrificação favorecendo o fluxo do pó durante o fabrico industrial tal como, por exemplo, o talco, amido de milho, sílica coloidal anidra ou qualquer outro agente equivalente.

O ingrediente ativo será também geralmente misturado com pelo menos um agente lubrificante para permitindo reduzir as fricções interpartículas tal como o ácido esteárico ou seus sais (estearato de cálcio, estearato de magnésio), sulfato de laurilo de sódio ou qualquer outro agente que proporcione propriedades semelhantes.

O teor em massa de agente(s) lubrificante(s) será vantajosamente de 0,25% a 5%, de preferência 0,5 a 2,5%, nomeadamente de 0,75 a 1,5%, muito particularmente desde 0,8 a 1,2% da composição total.

Quaisquer outros aditivos compatíveis com a composição e as propriedades intrínsecas da forma farmacêutica, tais como antiaglomerantes, antioxidantes, corantes,

vitaminas, sais minerais, agentes melhoradores do paladar, agentes de alisamento, de montagem, de isolamento ou suas misturas, podem ser considerados no desenvolvimento da composição acima.

Os excipientes escolhidos na composição serão vantajosamente quimicamente inertes face à substância ativa para permitir a obtenção duma forma farmacêutica estável ao longo do tempo sob condições normais de conservação.

No plano físico, os excipientes geralmente em maioria (agentes de diluição, de gelificação e de desintegração) apresentarão de preferência um perfil granulométrico adaptado.

Por exemplo, 90% das partículas terão um tamanho inferior a cerca de 130  $\mu\text{m}$  e 50% de partículas um tamanho superior a cerca de 50  $\mu\text{m}$  para permitir uma mistura homogênea com o ingrediente ativo do qual 90% das partículas são inferiores a 380  $\mu\text{m}$  com uma média de distribuição situada cerca de 180  $\mu\text{m}$ . (Tamanho de partícula determinado pela técnica de difração de laser)

A proporção em massa do agente de gelificação e o agente de desintegração é um aspeto importante. A mistura em pó de diversas proporções de constituintes foi posta em contacto com diversos volumes de água. As observações da mistura de pós após o contacto com a água e agitação em turbilhão durante um período de 5 segundos foram: antes da

agitação, uma dispersão da mistura de pós ou o aparecimento de aglomerados depois da agitação, a formação de um gel ou a solubilização da mistura em pó, a manutenção de aglomerados ou a persistência de pó. A proporção ponderal específica entre o agente de gelificação e o agente de desintegração permite obter uma rápida desintegração da mistura em pó na presença de água, geralmente sem agitação, e a formação de um gel imediatamente após agitação.

A presente invenção tem igualmente por objeto um procedimento de preparação de uma composição farmacêutica sólida tal como definida acima, caracterizada por se misturarem os diferentes constituintes e se colocarem numa cápsula dura para se obter a composição esperada.

As cápsulas duras objeto da presente invenção possuem propriedades e qualidades muito interessantes. Se a extração de princípios ativos de qualquer forma farmacêutica ainda permanece possível, as composições farmacêuticas sólidas acima tornam-na complexa e longa e permitem evitar a prática de uma injeção rápida e fácil pelos dispositivos habituais usados pelos utilizadores do fármaco depois de uma simples dissolução do conteúdo da cápsula dura num pequeno volume de água.

A relação específica entre o agente de gelificação e o agente de desintegração permite obter uma rápida desintegração da mistura em pó na presença de água, geralmente sem agitação, e a formação de um gel imediatamente após a agitação.

A colocação em contacto do pó proveniente da composição com uma solução aquosa produz a formação dum gel que torna impossível ou pelo menos muito difícil a aspiração da mistura aquosa. O critério faz referência à norma EN ISO 7886-1 ("Seringas hipodérmicas estéreis, não reutilizáveis-parte 1: Seringa para utilização manual. Anexo G: Método de ensaio de forças necessárias para fazer funcionar o êmbolo - Tabela G1: Valores propostos); os limites situam-se entre 0,25 e 1 daN.

A elevada viscosidade da solução obtida, na presença de água, usando a composição objeto da patente não diminui a biodisponibilidade do ingrediente ativo.

Estas propriedades estão ilustradas a seguir na parte experimental. Elas justificam a utilização das composições acima descritas para o fabrico de cápsulas duras destinadas à via oral.

O presente pedido tem também por objeto um procedimento para tornar dificilmente injetável uma composição farmacêutica sólida compreendendo pelo menos um ingrediente ativo, caracterizado por se preparar uma mistura contendo o ingrediente ativo assim como pelo menos um agente de gelificação e pelo menos um agente de desintegração, estando o agente de gelificação e o agente de desintegração ponderalmente presentes numa proporção de 0,3 a 0,7/1.

O presente pedido tem igualmente por objeto a utilização duma mistura contendo, pelo menos, um agente de gelificação e pelo menos um agente de desintegração, estando o agente de gelificação e o agente de desintegração ponderalmente presentes numa proporção de 0,3 a 0,7/1 para tornar dificilmente injetável uma composição farmacêutica sólida compreendendo pelo menos um ingrediente ativo.

As condições preferenciais para a aplicação das composições farmacêuticas sólidas descritas acima aplicam-se igualmente aos outros objetos da invenção visados acima, nomeadamente ao procedimento para tornar dificilmente injetável uma composição farmacêutica sólida de cima e à utilização duma mistura contendo pelo menos um agente de gelificação e pelo menos um agente de desintegração, estando o agente de gelificação e o agente de desintegração ponderalmente presentes numa proporção de 0,3 a 0,7/1 para tornar dificilmente injetável o conteúdo de uma cápsula dura que compreende pelo menos um ingrediente ativo.

A Figura 1 representa o perfil plasmático da metadona após a administração repetida *in vivo*, no ser humano, de 60 mg de hidrocloreto de metadona sob a forma de xarope (referência) e sob a forma de cápsula dura (formulação de teste) em 26 pacientes. (Sirup=Xarope; Time=Tempo; Plasma Concentration=Concentração no Plasma).

Os exemplos que se seguem ilustram o presente pedido. Eles foram realizados com produtos estupefacientes para os quais a técnica da invenção apresenta o maior inte-

resse, mas outros ingredientes ativos poderiam ser postos em prática.

### EXEMPLO 1

#### Pó

Foi realizado um pó com a seguinte composição ponderal:

	%
Hidrocloreto de metadona	5,0
Carmelose sódica	10,0
Carboximetilamido sódico	20,0
Estearato de magnésio	1,0
Sílica coloidal anidra	1,0
Lactose mono-hidratada	63,0

### EXEMPLO 2

#### Cápsulas duras de hidrocloreto de metadona

Foram realizadas cápsulas de gelatina duras contendo um pó com a seguinte composição ponderal:

	%
Hidrocloreto de metadona	20,0
Carmelose sódica	10,0
Carboximetilamido sódico	20,0
Estearato de magnésio	1,0
Sílica coloidal anidra	1,0
Lactose mono-hidratada	48,0

Uma cápsula dura contém 100 mg da mistura acima referida.

A utilização de uma quantidade de carboximetilcelulose sódica superior à da presente invenção (>10%) leva a uma diminuição do teor de água do invólucro de gelatina, tornando-o frágil, o que diminui a sua estabilidade.

### **EXEMPLO 3**

#### **Ensaio de injeção de ingredientes ativos extraídos duma composição do Exemplo 2**

A dificuldade de injetar o medicamento após a sua dissolução tem como base ensaios de estabilidade dos géis, de viscosidade e de passagem através das agulhas de seringas com a medição da força aplicada ao êmbolo.

A dificuldade da injeção da fórmula desenvolvida foi verificada utilizando um procedimento adaptado às práticas conhecidas dos consumidores de drogas ilícitas para pôr em solução o conteúdo das cápsulas e, em seguida:

- observando a dificuldade de aspiração, por uma agulha montada ou munida de diferentes diâmetros internos,
- medindo as concentrações em substância ativa das soluções preparadas a partir de diferentes dosagens, tendo em vista calcular os rendimentos de extração.

Apenas as soluções que passam através de uma agulha foram consideradas injetáveis.

A dificuldade de aspiração do gel foi estudada com a ajuda de seringas de tuberculina, seringas montadas e com uma agulha de grande diâmetro (19 Gauges) montada sobre uma seringa de 10 mL anotando o aspeto do gel e medindo o tempo de aspiração.

Utilizando o material habitualmente empregue pelos consumidores de drogas por via intravenosa (água, limão, saliva, isqueiros, seringas, agulhas, colheres, dispositivos de kits esterilizados dispensados para este efeito e habitualmente utilizados pelos consumidores de drogas), a dissolução completa sob a forma dum gel fluido passando através de uma agulha do maior diâmetro interno não pode ser obtida a não ser com uma quantidade significativa de água (superior a 6 mL para 1 cápsula) e condições particulares (quebrar o gel após algumas aspirações, expor ao calor, injetar rapidamente). O gel fluido obtido de acordo com este protocolo passa numa agulha de pequeno diâmetro interior (agulha de tuberculina, de insulina) mas necessita de um corpo de seringa de 10 mL e uma impulsão muito progressiva do êmbolo para evitar a separação da agulha do corpo da seringa.

De acordo com a norma EN ISO 7886-1 («Seringas hipodérmicas estéreis, não reutilizáveis-parte 1: Seringa para utilização manual. Anexo G: Método de ensaio de forças necessárias para fazer funcionar o êmbolo - Tabela G1: Valores propostos»), os limites situam-se entre 0,25 e 1 daN. Os valores obtidos para o conteúdo das cápsulas postas em

contacto com a água são nitidamente superiores a estes limites.

#### EXEMPLO 4

##### **Biodisponibilidade do ingrediente ativo extraído de uma composição do Exemplo 2**

Os ensaios foram realizados nas condições padrão de estudo prescritas pela Farmacopeia Europeia.

A composição objeto da patente permite a libertação da totalidade do ingrediente ativo num meio representativo do suco gástrico (ácido clorídrico 0,1 mol/L) num tempo inferior a 30 minutos.

A elevada viscosidade da solução obtida na presença de água, usando a composição objeto da patente, não diminui a biodisponibilidade como se prova pela comparação das curvas de farmacocinética em indivíduos voluntários obtidas após administração repetida de 60 mg de hidrocloreto de metadona sob a forma de:

- duas cápsulas de acordo com a invenção (1 cápsula dura do Exemplo 2 + 1 cápsula dura do Exemplo 2 mas encerrando 40 mg de hidrocloreto de metadona e menos lactose),
- xarope.

conforme mostrado na Figura 1

Uma composição farmacêutica sólida destinada a administração oral preparada de acordo com a invenção não

pode ser injetada por solubilização rápida (<2 min) num pequeno volume de água (1 mL) e no entanto não diminui a biodisponibilidade do ingrediente ativo.

As soluções obtidas de acordo com um protocolo otimizado longo e complexo apresentam características físicas (gel fluido opalescente que tem um volume superior pelo menos a 5 mL) que necessitariam, no caso de injeção da preparação assim obtida, um material distinto do proposto hoje pelos programas de troca de seringas e as farmácias que os consumidores de drogas utilizam habitualmente, e enfim uma competência técnica nos diferentes passos da manipulação, que leva apesar de tudo a uma preparação líquida dificilmente injetável.

#### **EXEMPLO 5:**

##### **Gelificação de comprimidos de hidrocloreto de metadona**

(Não ilustra a presente invenção)

É removido o pó contido na cápsula dura do Exemplo 2. É colocado à temperatura ambiente num tubo de hemólise de um volume de 5 mL com 3 mL de água e agita-se por viragem manual do frasco a uma velocidade de 50 voltas de 180° do frasco por minuto.

Ocorre uma gelificação em menos de 30 segundos.

Lisboa, 29 de novembro de 2016

## REIVINDICAÇÕES

1. Uma composição farmacêutica sólida sob a forma de uma cápsula dura caracterizada por conter pelo menos um ingrediente ativo estupefaciente ou psicotrópico assim como pelo menos um agente de gelificação selecionado de entre hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, metilcelulose, etilmetilcelulose, carboximetilcelulose (CMC) sódica e carboximetilcelulose cálcica e pelo menos um agente de desintegração, como o carboximetilamido sódico, estando o agente de gelificação e o agente de desintegração ponderalmente presentes numa proporção de 0,40 a 0,60/1 e sendo o teor ponderal de agente(s) de gelificação de 10% a 20% da composição.

2. Uma composição de acordo com a reivindicação 1, **caraterizada por** o agente de gelificação ser escolhido de entre carboximetilcelulose (CMC) sódica e carboximetilcelulose cálcica.

3. Uma composição de acordo com uma das reivindicações 1 e 2, **caraterizada por** o teor ponderal de agente(s) de gelificação ser inferior a 15% em massa da composição total.

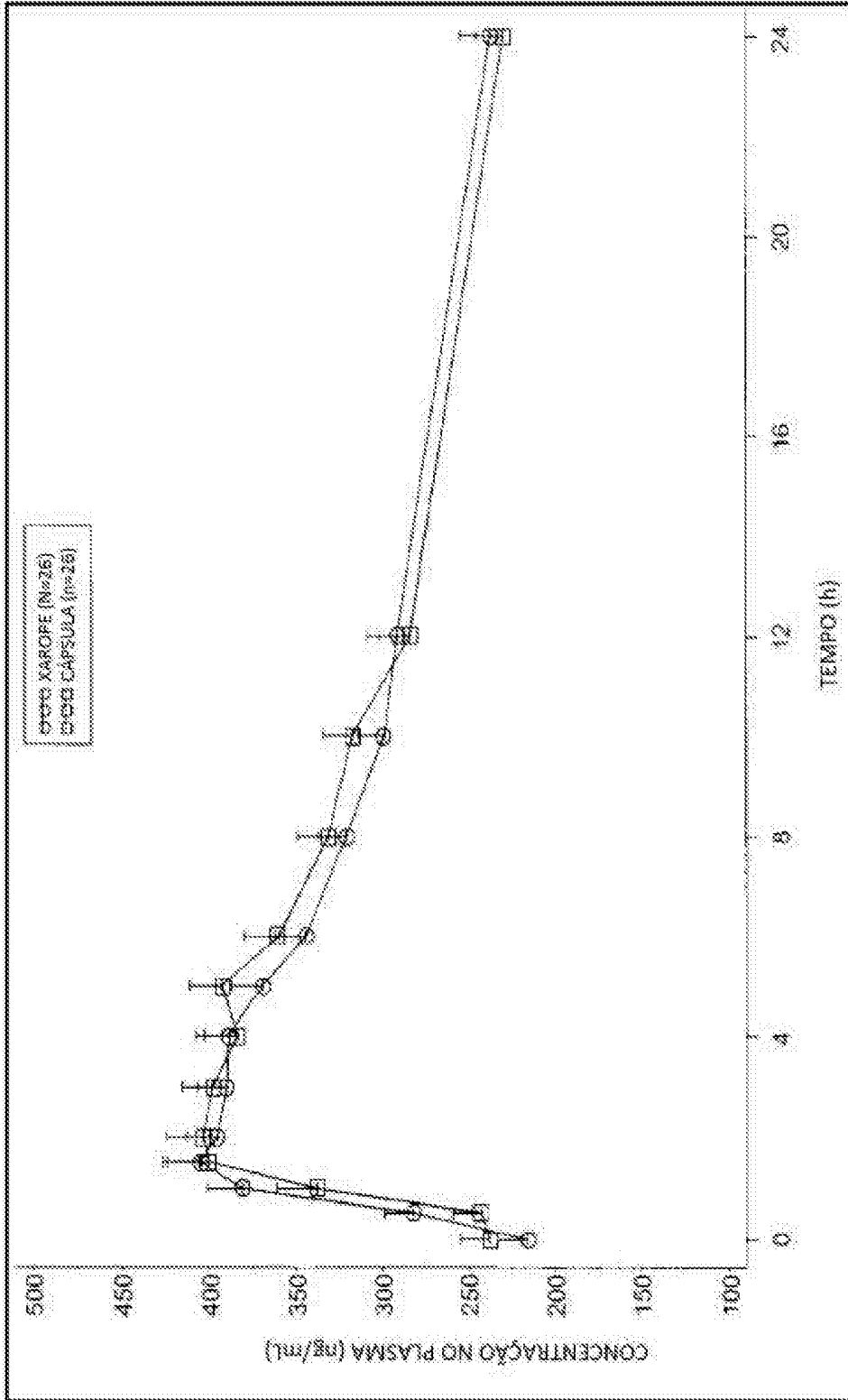
4. Uma composição de acordo com uma das reivindicações 1 a 3, **caraterizada por** o teor ponderal de agente(s) de desintegração ser de 20 a 30% da composição total.

5. Uma composição de acordo com uma das reivindicações 1 a 4, **caraterizada por** o ingrediente ativo ser uma substância estupefaciente utilizada em medicina tais como levacetilmetadol, buprenorfina, hidromorfona ou metadona.

6. Uma composição de acordo com uma das reivindicações 1 a 5, **caraterizada por** compreender pelo menos um agente de diluição e em que 90% das partículas dos agentes de diluição, de gelificação e de desintegração têm um tamanho inferior a cerca de 130  $\mu\text{m}$  e 50% das partículas têm um tamanho superior a cerca de 50  $\mu\text{m}$  e 90% das partículas do ingrediente ativo têm um tamanho inferior a 380  $\mu\text{m}$  com uma média da distribuição situada cerca de 180  $\mu\text{m}$ .

7. Uma composição de acordo com uma das reivindicações 1 a 6, **caraterizada por** o teor em agente de gelificação e em agente de desintegração ser doseado para permitir uma gelificação do pó da composição farmacêutica sólida após a adição de uma solução aquosa em menos de 1 minuto após o início da agitação da mistura do pó e da solução aquosa.

8. Um procedimento de preparação de uma composição farmacêutica sólida de acordo com a definida numa das reivindicações 1 a 7, **caraterizado por** se misturarem os diferentes constituintes e estes serem colocados numa cápsula dura para se obter a composição esperada.



**REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO**

*Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.*

**Documentos de patentes citadas na Descrição**

- \* WO 0038849 A
- \* US 2006110327 A
- \* EP 1557179 A
- \* US 4070494 A
- \* US 2004126428 A

**Literatura que não é de patentes citada na Descrição**

- \* Le Handbook Of Pharmaceutical Excipients, 2000