

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 465 523**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)
A61K 31/19 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.08.2010 E 10761043 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2014 EP 2464342**

54 Título: **Formulaciones farmacéuticas contra el uso indebido de los medicamentos**

30 Prioridad:

12.08.2009 FR 0955642

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

06.06.2014

73 Titular/es:

DEBREGEAS ET ASSOCIES PHARMA (100.0%)
79 rue de Miromesnil
75008 Paris, FR

72 Inventor/es:

SUPLIE, PASCAL y
LEBON, CHRISTOPHE

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 465 523 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formulaciones farmacéuticas contra el uso indebido de los medicamentos

La presente invención tiene por objeto nuevas formulaciones farmacéuticas destinadas a limitar e incluso a evitar el uso indebido de los medicamentos.

5 El uso indebido de los medicamentos consiste en una utilización desviada de éstos. Este fenómeno es un problema principal de sanidad pública y está en constante progresión. Este uso indebido procede de la ambivalencia de algunos principios activos que son a la vez sustancias medicamentosas terapéuticas y al mismo tiempo drogas ilícitas.

10 Los objetivos buscados en esta práctica de uso indebido son de varios órdenes, a saber: búsqueda de un rendimiento intelectual o físico; búsqueda de placer (connotación festiva, rave party (fiesta clandestina)); problema de adicción consecutivo a una primera utilización; alivio de síntomas físicos o psicológicos; en determinado caso control químico (abuso sexual bajo la influencia de droga) y también a veces real uso indebido por descuido o mala utilización del medicamento (incomprensión en los ancianos).

15 Las consecuencias de estos usos indebidos son múltiples y variadas: simple efecto secundario, fenómeno de necrosis de los tejidos orgánicos cuando el uso indebido está relacionado con una administración local, desordenes cardíacos, depresión respiratoria, adicción e incluso delito criminal (violación, en particular).

20 Actualmente, los medios disponibles son poco numerosos y esencialmente administrativos: inscripción de las sustancias afectadas en listas sujetas a una legislación particular, entrega por resoluciones aseguradas y entrega en medio hospitalario con normas de entrega restringidas. Se observa también un esfuerzo de los laboratorios sobre el acondicionamiento de estos productos para evitar, en particular, las ingestiones accidentales por los niños.

Recientemente, se efectuaron algunos estudios a nivel galénico sobre las formulaciones propiamente dichas.

Por ejemplo, en el caso de comportamiento de adicción o de búsqueda de control químico, las personas interesadas que pretenden desviar el uso de un medicamento van la mayor parte del tiempo bien sea a ingerir directamente el medicamento, o bien a pretender extraer el principio activo.

25 La primera etapa consiste entonces en obtener el polvo finamente dividido de la composición medicamentosa por trituration. El principio activo se ingiere entonces bien sea directamente o bien se inhala y la mayoría de las veces se extrae por disolvente acuoso o alcohólico.

30 Así, la solicitud de patente internacional nº 03/013479 describe a la asociación de un analgésico opiáceo con su antagonista que bloquea de manera significativa el efecto eufórico del analgésico opioide. Los dos compuestos son liberados al mismo tiempo. Tal formulación farmacéutica que incluye un agonista opiáceo y a su antagonista presenta, no obstante, algunos inconvenientes. En efecto, la utilización de un antagonista farmacológicamente activo puede ser la causa de distintos desordenes.

35 La solicitud de patente europea nº 1.293.209 describe una forma de liberación modificada por la utilización de una resina intercambiadora de iones lo que permite limitar la extracción por masticación o la utilización por inhalación o inyección. No obstante, tal formulación no permite evitar una extracción por disolvente o por trituration.

La solicitud de patente internacional nº 2005/079760 describe una formulación de multipartículas que utiliza un polímero plástico (Eudragit® NE30D) que, debido a sus propiedades plásticas y la utilización concomitante de un plastificante, hace difícil la trituration de dicha formulación. No obstante, para esta formulación, no está previsto ningún medio que permita impedir una extracción por disolvente.

40 La solicitud de patente internacional nº 00/38649 describe comprimidos de dos capas destinados a evitar el desvío de uso a costa de un tercero, dotados con medios visuales combinados constituidos por colorantes, generadores de efervescencia y compuestos gelificables.

45 Así, existe, por lo tanto, hasta ahora formulaciones de liberación prolongada que utilizan diferentes ingenios galénicos para obtener esta liberación modificada, pero ninguno de los sistemas descritos permite asegurarse de una extracción abusiva del principio activo. Es, por lo tanto, necesario poner a punto tal formulación.

La presente invención tiene, por lo tanto, por objeto proporcionar formulaciones farmacéuticas específicamente elaboradas con el fin de evitar la utilización desviada de los medicamentos.

La presente invención tiene por objeto proporcionar formulaciones farmacéuticas que permiten asegurarse de una extracción abusiva del principio activo.

50 La presente invención tiene por objeto proporcionar composiciones medicamentosas, en particular, orales, formuladas específicamente para garantizar una mayor seguridad ante los problemas de uso desviado de los medicamentos.

Uno de los objetivos de la presente invención consiste en proporcionar formulaciones farmacéuticas que permiten poner remedio y completar los dispositivos existentes con el fin de disminuir y hacer imposible los usos desviados de medicamentos.

5 Otro objetivo de la presente invención consiste en proporcionar formulaciones farmacéuticas que garantizan el efecto terapéutico buscado y solamente éste.

Otro objetivo de la presente invención consiste en proporcionar formulaciones farmacéuticas fácilmente administrables y utilizables por su forma y su tamaño.

La presente invención se refiere, por lo tanto, a granulados tales como se definen en las reivindicaciones.

10 Así, la presente invención consiste en proporcionar formulaciones farmacéuticas que incluyen la utilización de varios ingenios galénicos con el fin de hacer imposible cada una de las técnicas encontradas durante las utilizaciones desviadas. Estas formulaciones, a base de los granulados anteriormente mencionados, se presentan bajo forma monolítica (comprimidos) o de multipartículas. Dichos granulados de la invención incluyen, por lo tanto, varias capas de diferente composición que presentan, cada una, una funcionalidad particular.

15 La expresión "granulado" designa una preparación constituida de granos sólidos secos, que forman cada uno un agregado de partículas de polvo de una solidez suficiente para permitir distintas manipulaciones.

Desde el punto de vista físico, los granulados son agregados de distintas partículas de polvos cristalizadas o amorfas.

Los granulados de la presente invención son destinados, en particular, a una administración por vía oral, y más concretamente a tragarse tal cual.

20 Los granulados de la presente invención presentan una estructura característica de tipo núcleo-corteza, no siendo el núcleo de la misma naturaleza que los compuestos que forman la corteza.

Así, estos granulados presentan una estructura con varias capas. En efecto, el principio activo se deposita sobre el núcleo y en consecuencia forma una capa (o corteza) depositada alrededor de este núcleo (o soporte).

25 El núcleo de los granulados se puede también considerar como un soporte sobre el cual se van a fijar las partículas del principio activo.

El núcleo está constituido por partículas sólidas y el principio activo soportado por dicho núcleo está también bajo forma sólida.

La presente invención, por lo tanto, se basa sobre la puesta a punto de una nueva forma oral de multipartículas.

Los granulados de la invención presentan una capa de principio activo.

30 En función de los parámetros farmacológicos finales deseados, esta primera capa puede estar recubierta por otras capas poliméricas que utilizan distintos polímeros de recubrimiento así como los distintos adyuvantes generalmente utilizados (plastificantes, solubilizantes, lubricantes, antiadherentes, etc.).

35 Los granulados de la invención incluyen un núcleo sólido elegido preferentemente entre los soportes insolubles en disolventes acuosos o alcohólicos. La elección de estos soportes insolubles para formar el núcleo sólido de los granulados de la invención permite evitar una solubilidad total del granulado en caso de trituración.

El núcleo sólido de los granulados puede también estar constituido por una mezcla de compuestos, en particular, de una mezcla de soportes insolubles. Así, se puede, en particular, citar la mezcla formada por sacarosa y por almidón o por compuestos minerales derivados de la sílice o del calcio.

40 El núcleo sólido puede también estar constituido por soportes solubles entre los cuales se pueden citar algunos grados sólidos de PEG (en particular, PEG 4000 o PEG 6000).

La expresión "derivados del sílice" designa la sílice así como las sílices precipitadas obtenidas a partir de silicatos alcalinos, en particular, Aerosil®, o también el talco, la bentonita o el caolín.

La expresión "derivados de calcio" designa excipientes cristalinos derivados del hidróxido de calcio, productos insolubles en agua utilizados en medicina como diluyentes, o agentes de cargas y también abrasivos.

45 La expresión "derivados de potasio" designa, en particular, el bicarbonato de potasio y el cloruro de potasio.

Entre los soportes insolubles que forman el núcleo de los granulados de la invención, se pueden también citar los derivados del magnesio (en particular, carbonatos u óxidos).

Los granulados de la invención incluyen también uno o varios agentes colorantes. Así, se eligen los colorantes en

función de sus solubilidades en los disolventes. Por ejemplo, se elige un colorante para su solubilidad en etanol y otro para su solubilidad en agua. En efecto, estos dos disolventes son los disolventes habitualmente utilizados para extraer o solubilizar los principios activos.

5 La coloración obtenida permite entonces visualizar las adiciones malévolas en una bebida, por ejemplo para presentación química.

Los granulados de la invención incluyen también uno o varios pigmentos metálicos.

La presencia de colorantes y de pigmentos metálicos permite también visualizar una eventual solubilización después de la trituración de la forma farmacéutica y por consiguiente una eventual ingestión. Del mismo modo, en caso de masticación, se observa un fenómeno idéntico.

10 Los colorantes y los pigmentos metálicos se pueden colocar indiferentemente en las distintas capas de los granulados de la invención.

Ventajosamente, se efectúa una mezcla íntima de o de los colorantes con el principio activo y se utiliza el pigmento metálico en la capa superficial de la composición, es decir, la que es visible en superficie.

15 Los granulados de la invención incluyen también en su estructura uno o varios compuestos susceptibles de generar una liberación gaseosa cuando la forma medicamentosa se encuentra hidratada. Así, la presencia de tal compuesto va a provocar, durante el vertido de los granulados en un líquido, un movimiento vertical ascendente y descendente de los granulados a medida que se produzca la generación y la liberación del dióxido de carbono, con, en superficie, la aparición de una capa espumosa.

20 Este fenómeno es aún más flagrante cuando la bebida utilizada es ya gaseosa (soda/coca). En efecto, se observa entonces una verdadera efervescencia en el vaso.

La utilización de estas distintas soluciones galénicas aporta a la forma farmacéutica final una seguridad máxima y garantía del desvío de esta forma.

Según un modo preferido, los granulados mencionados anteriormente incluyen también un aglutinante.

25 El papel del aglutinante es unir entre sí a las partículas, es decir, perfeccionar la cohesión del granulado. Así, los aglutinantes permiten garantizar una buena cohesión del principio activo y del núcleo en los granulados.

Así, los aglutinantes se encuentran, como el principio activo, depositados alrededor del núcleo de los granulados.

30 Como aglutinantes, se puede citar la mayoría de los excipientes hidrófilos que dan soluciones viscosas: gomas arábica y adragante, metilcelulosa y carboximetilcelulosa, gelatina, almidones, maltodextrinas, PEG 4000 y 6000 en solución alcohólica, polividona en solución acuosa o alcohólica, y también soluciones de sacarosa, de glucosa o de sorbitol.

35 Los aglutinantes de los granulados de la invención se eligen preferentemente del grupo constituido del almidón, de la sacarosa, de la goma arábica, de la polivinilpirrolidona (PVP o polividona), de la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), de la goma laca, de la hidroxipropilcelulosa (HPC), de la celulosa, de los polialcoholes o de los alginatos, de los glicéridos poliglicolisados (Gelucire®) o de los macroglicéridos, en particular, macroglicéridos de estearoilo, también derivados acrílicos, así como de las mezclas de éstos.

Entre los polioles, se pueden citar, en particular, el manitol, el sorbitol, el maltitol o el xilitol.

Según un modo de realización particular, los aglutinantes se eligen preferentemente del grupo constituido de la polivinilpirrolidona, la goma laca, los polialcoholes o alginatos, los glicéridos poliglicolisados (Gelucire®) o los macroglicéridos, en particular, macroglicéridos de estearoilo, así como las mezclas de éstos.

40 Se puede también utilizar un aglutinante elegido de los grupos citados más arriba para propiedades particulares; por ejemplo puede ser útil utilizar como aglutinante los excipientes pH-dependientes tales como EUDRAGIT® L100 o la goma laca. Se puede también elegir utilizar preferencialmente los glicéridos poliglicolisados (Gelucire®) por su carácter hidrófobo.

45 Según un modo de realización preferido, los granulados de la invención incluyen por otro lado uno o varios agentes amargantes.

Preferentemente, se elige dicho agente amargante del grupo constituido por el benzoato de denatonio, de los extractos de gencianas, de la quinina, de la cafeína, de la brucina, de la cuasina, del propil tiouracilo (PROP), de la feniltiocarbamida (PTC), de los compuestos astringentes tales como los taninos, de los aromas de pomelo y los aromas de cacao amargo.

50 La presencia de dicho agente amargante (o promotor de amargura) (p.ej.: Bitrex®-benzoato de denatonio) en mezcla

Íntima con el principio activo hace difícil e incluso imposible una absorción por masticación accidental o incluso después de la extracción y/o solubilización. En efecto, dicho agente amargante se encuentra entonces solubilizado al mismo tiempo que el principio activo, siendo la separación diferencial muy difícil.

5 La utilización de tal compuesto amargo permite prevenir las administraciones voluntarias o disimuladas en forma de "cócteles" en mezclas agua/alcohol (hielos/vodka etc...).

Entre los compuestos susceptibles de generar una liberación gaseosa presentes en los granulados de la invención, se pueden, en particular, citar los compuestos elegidos del grupo constituido de los carbonatos y bicarbonatos.

10 Más concretamente, estos compuestos se eligen del grupo constituido del bicarbonato de sodio, del carbonato de sodio, del carbonato de glicina de sodio, del bicarbonato de potasio, del carbonato de magnesio y del carbonato de calcio.

Entre los agentes colorantes de los granulados de la invención, se pueden citar, en particular, a los agentes colorantes solubles en disolventes acuosos y los agentes colorantes solubles en disolventes alcohólicos.

Entre los agentes colorantes solubles en el etanol, se pueden, en particular, citar los siguientes colorantes: rojo neutro, brillante azul FDC...

15 Entre los agentes colorantes solubles en agua, se utilizan los colorantes clásicos alimentarios. Los colorantes empleados en el marco de la presente invención son, en particular, los listados en la Directiva 95/45/CE del 26 de julio de 1995 acerca de los colorantes que pueden ser empleados en los productos alimenticios (modificada por la Directiva 2006/33/CE del 20 de marzo de 2006). Así, se puede, en particular, citar los colorantes E 100 a E 180.

Se puede también citar el colorante E131 (azul patentado) soluble a la vez en agua y en etanol.

20 Según un modo de realización especialmente preferido, los pigmentos metálicos de los granulados de la invención son pigmentos a base de dióxido de titanio presentes en la superficie de dicho granulado.

La utilización de estos pigmentos a base de titanio (p.ej.: CANDURIN®) se revela muy útil para los reflejos metálicos que aportan, incluso en presencia de bebidas muy oscuras del estilo de Coca-Cola®.

25 Los granulados recubiertos están constituidos por granos recubiertos de una o de varias capas de distintas mezclas de excipientes.

Así, los granulados recubiertos preferidos según la presente invención incluyen una capa suplementaria constituida del agente de recubrimiento.

30 Los granulados de la invención pueden también comprender un recubrimiento constituido por un agente de recubrimiento elegido del grupo constituido de los derivados de cera, de los plastificantes (agentes filmógenos), se la goma laca, de la polivinilpirrolidona, del polietilenglicol, de los derivados de celulosa tales como HPMC o HPC, de la sacarosa, del alginato, de los glicéridos de ácidos grasos y de los polímeros metacrílicos.

La expresión "derivados de cera" designa productos naturales o sintéticos constituidos de ésteres de ácidos grasos y de alcoholes, en general sólidos a temperatura ambiente, utilizados en distintos títulos en las preparaciones medicamentosas.

35 Los granulados de la invención pueden también ser recubiertos por una película de recubrimiento en la cual se añaden uno o varios excipientes tales como lubricantes, colorantes, edulcorantes, algunos plastificantes o agentes antiadherentes.

40 Los granulados de la invención pueden también comprender un recubrimiento entérico, en particular, constituida por polímeros metacrílicos, en particular, Eudragit® L, goma laca o HPMCP (hidroxipropilmetil celulosafalato - hipromelosa ftalato).

Tales granulados son, por lo tanto, gastro-resistentes.

La presencia de este recubrimiento entérico puede influir sobre la biodisponibilidad del principio activo, en particular, evitando su degradación en medio ácido.

Los granulados de la invención pueden también incluir un recubrimiento para liberación prolongada.

45 Tales granulados permiten una liberación modificada o retardada de los principios activos (granulados a liberación modificada).

Se obtiene tal recubrimiento con agentes de recubrimiento, en particular, constituidos de copolímeros de metacrilatos y de acrilatos Eudragit® S100, de goma laca, de derivados de la celulosa, en particular, de etilcelulosa, y de derivados acrílicos.

La presencia de este recubrimiento para liberación modificada influye sobre, en particular, la vida media aparente del principio activo.

Los granulados según la presente invención pueden también comprender un lubricante y/o un aroma y/o un edulcorante.

- 5 Entre los lubricantes aplicados en el marco de la presente invención, se pueden, en particular, citar el talco, el estearato de magnesio, los derivados de sílice (en particular, Aerosil®) o las ceras.

Entre los aromas aplicados en el marco de la presente invención, se pueden citar los aromas clásicamente utilizados en los aditivos alimentarios.

- 10 Los edulcorantes empleados en el marco de la presente invención son, en particular, los listados en la Directiva 94/35/CE del 30 de junio de 1994 acerca de los edulcorantes destinados a ser empleados en los productos alimenticios (modificada por la Directiva 2006/25/CE del 5 de julio de 2006). Así, se puede, en particular, citar el aspartamo E 951, el sorbitol E 420, el manitol E 421, el acesulfame-K E 950, la sacarina E 954, la estevia o la taumatina.

- 15 Los granulados de la invención pueden comprender cualquier principio activo utilizado en farmacia terapéutica, así como las asociaciones de éstos. Entre los principios activos preferidos, se pueden citar los calmantes y los analgésicos.

Los analgésicos permiten eliminar el dolor del paciente. Entre las clases de analgésicos, se pueden, en particular, citar los analgésicos centrales morfínicos (derivados de la morfina), los analgésicos centrales no morfínicos, los analgésicos periféricos y otros tales como las benzodiazepinas.

- 20 Preferentemente, los principios activos de los granulados según la invención se eligen del grupo constituido del sulfato de morfina, de la oxiconona, del ácido gama-hidroxibutírico o una de sus sales, de la buprenorfina, del modafinil, del dextropropoxifeno, de la metadona, del tramadol, de la nalbufina, del tetrahidrocannabinol y de las benzodiazepinas.

- 25 Según un modo de realización preferido, los granulados según la presente invención no incluyen antagonista del principio activo. Los granulados de la presente invención presentan así la ventaja de no contener agente que modifica la actividad terapéutica del principio activo.

Dichos granulados garantizan, por lo tanto, el efecto terapéutico buscado y solamente éste, es decir, no utilizando otros compuestos activos como un antagonista del principio activo.

- 30 Según otro modo de realización preferido, los granulados según la presente invención no incluyen resina intercambiadora de iones.

Preferentemente, los granulados de la invención incluyen del 0,5% a 60% en peso de principio activo con respecto al peso total del granulado.

Preferentemente, los granulados de la invención incluyen de 0,2% a 4% en peso de agente colorante con respecto al peso total del granulado.

- 35 Preferentemente, los granulados de la invención incluyen de 0,1% a 5% en peso de pigmentos metálicos con respecto al peso total del granulado.

Preferentemente, los granulados de la invención incluyen de 5% a 20% en peso de compuestos susceptibles de generar una liberación gaseosa con respecto al peso total del granulado.

- 40 Preferentemente, en los granulados de la invención, el núcleo sólido representa de 10% a 85% en peso con respecto al peso total del granulado.

La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica, que incluye granulados tales como se definen más arriba.

- 45 También es divulgado un procedimiento de preparación de un granulado tal como se define más arriba, caracterizado porque comprende una etapa de aplicación por espolvoreado del principio activo en el soporte insoluble.

Según un modo de realización preferido del procedimiento el principio activo se mezcla con los agentes colorantes, los pigmentos metálicos y los compuestos susceptibles de generar una liberación gaseosa antes de la etapa de aplicación por espolvoreado en el soporte insoluble.

- 50 El procedimiento puede también comprender, después de la etapa de espolvoreado, una etapa de recubrimiento del granulado, en particular, depositando por pelliculado el agente de recubrimiento en forma de película sobre el

granulado, seguida, cuando proceda, de una etapa de mezcla con un lubricante y/o un aroma y/o un edulcorante y/o un colorante o pigmento metálico.

La estructura de los granulados de la invención está vinculada con la aplicación de este procedimiento particular que permite la obtención de granulados de estructura núcleo-corteza.

5 Al efectuar ensayos comparativos de preparación de granulados por un procedimiento de granulación directa con distintos excipientes habitualmente utilizados en granulación, se constató que los resultados obtenidos referentes al propio granulado son satisfactorios en lo que se refiere al aspecto, la friabilidad y la disolución. Sin embargo, los granulados obtenidos por tal procedimiento presentan una superficie específica muy elevada que requiere cantidades importantes de polímeros de recubrimiento según las técnicas convencionalmente utilizadas.

10 Así, los granulados de la presente invención se caracterizan porque presentan una superficie específica reducida. Por otra parte, de aspecto, son relativamente lisos y presentan una forma más bien regular.

La etapa de espolvoreado anteriormente mencionada del procedimiento para la preparación de los granulados de la invención puede también comprender una etapa de pulverización de una solución alcohólica o hidroalcohólica o acuosa de un aglutinante.

15 Esta etapa de pulverización y la etapa de espolvoreado se efectúan preferentemente de manera simultánea o alternada.

Preferentemente, la etapa de espolvoreado anteriormente mencionada se efectúa de manera concomitante con una etapa de pulverización de un aglutinante en forma de solución.

20 La combinación de estas etapas permite garantizar una buena cohesión del principio activo sobre el núcleo de los granulados.

Un empleo ventajoso del procedimiento consiste así en aplicar el principio activo en forma de polvo sobre el soporte de partículas anteriormente mencionado (o núcleo de los granulados) alternando las secuencias de pulverización del aglutinante en forma de solución.

25 El procedimiento puede también comprender, después de la etapa de espolvoreado, uno o varias etapas de recubrimiento del granulado, en particular, depositando por pelliculado el o los agentes de recubrimiento en forma de películas sobre el granulado.

La baja superficie específica de los granulados de la invención permite así, en caso de recubrimiento, de reducir la cantidad utilizada de agente de recubrimiento y en consecuencia de diluir menos el principio activo en dichos granulados recubiertos.

30 Un modo de realización preferido del procedimiento consiste en un procedimiento que incluye, después de la etapa de recubrimiento, una etapa de mezcla con un lubricante y/o un aroma y/o un edulcorante, pudiendo éstos mismos ser preparados en forma de granulados con el fin de mezclarse finalmente con los granulados activos.

No obstante los lubricantes, aromas y edulcorantes se pueden también añadir antes de la etapa de espolvoreado anteriormente mencionada.

35 **Ejemplos**

Los siguientes ejemplos se refieren a ejemplos particulares de formulaciones farmacéuticas según la invención a base de los granulados anteriormente mencionados.

Ejemplo 1: Granulados a base de oxycodona

Granulados oxycodona 2 mg SR	mg	%
Materias Primas Secas		
Oxycodona	2,000	0,67
Manitol granulados	131,44	43,81
Celulosa microcristalina	100,00	33,33
Bitrex®	0,100	0,03
Carbonato de glicina Na (CGS)	15,000	5,00
Povidona K30	9,000	3
Manitol 60	30,000	10,00

Granulados oxycodona 2 mg SR	mg	%
Materias Primas Secas		
Pigmentos	0,500	0,17
Colorante	0,500	0,17
Etilcelulosa	9,000	3,00
Aceite de ricino hidrogenado	2,160	0,72
Talco	0,300	0,10
Disolventes		
Alcohol 96°	cs.	
Agua purificada	cs.	
Masa Teórica	cs.	
Masa Seca Teórica	300,000	100,00
Contenido Teórico (mg/g)	6,67	

Los granulados anteriormente mencionados se obtienen siguiendo el siguiente modo operativo:

En primer lugar, se preparó una suspensión activa y esto preparando una suspensión acuosa que contiene el principio activo (oxycodona), el aglutinante (PVP), el pigmento y al agente amargante (Bitrex®).

5 A continuación, dicha suspensión se pulverizó sobre el soporte (granulados manitol en un lecho de aire fluidizado) y se secaron a continuación los granulados en el lecho de aire.

Se preparó una primera mezcla (mezcla 1) a partir de granulados de manitol, de celulosa microcristalina y de carbonato de glicina (compuesto que genera una liberación gaseosa).

10 Se preparó también una segunda mezcla (mezcla 2) a partir de los granulados mencionados más arriba (obtenidos a partir del principio activo). Estos granulados se secaron luego se colocaron en el mezclador antes de la introducción de los colorantes y lubricantes.

Finalmente, las mezclas 1 y 2 se mezclaron a continuación y se calibraron.

Ejemplo 2: Cápsulas de gelatina a base de buprenorfina

Cápsulas buprenorfina 8 mg SR	Mg	%
Materias Primas Secas		
Buprenorfina	8,000	2,00
Neutros azúcar almidón	289,61	72,40
Bitrex®	0,200	0,05
Bicarbonato de Na	26,250	6,56
Etilcelulosa	9,000	2,25
Manitol 60	30,000	7,50
Pigmentos	0,500	0,13
Colorante	0,500	0,13
Aquacoat EC30D®	28,500	7,13
Plastificantes	6,840	1,71
Talco	0,600	0,15
Disolventes		
Alcohol 96°	cs.	

Cápsulas buprenorfina 8 mg SR	Mg	%
Agua purificada	cs.	
Materias Primas Secas		
Masa Teórica	cs.	
Masa Seca Teórica	400,000	100,00
Contenido Teórico (mg/g)	20,00	

Se obtienen las cápsulas de gelatina anteriormente mencionadas siguiendo el siguiente modo operativo:

- 5 En una turbina convencional, se colocaron los neutros soportes (azúcar/almidón) y se preparó una suspensión acuosa que contiene el principio activo (buprenorfina), el aglutinante y el agente amargante. El bicarbonato de sodio (compuesto que genera una liberación gaseosa) fue depositado a continuación por espolvoreado sobre los soportes de azúcar y almidón alternando las fases de espolvoreado y de pulverización de suspensión.

Los granulados obtenidos se secaron a continuación en turbina.

Se efectuó a continuación un recubrimiento con una suspensión acuosa de etilcelulosa que comprende el plastificante, un colorante y el talco.

Los granulados se sometieron de nuevo a una etapa de secado para maduración de la película.

- 10 Finalmente, los granulados se distribuyeron a continuación en cápsulas de gelatina.

Ejemplo 3: Cápsulas de gelatina a base de modafinil

Cápsulas modafinil 200 mg IR	mg	%
Materias Primas Secas		
Modafinil	200,000	40,00
Neutros celulosa	187,86	37,57
Bitrex®	0,200	0,04
Carbonato de Na	40,000	8,00
Povidona	30,000	6,50
Pigmentos	0,500	0,10
Aerosil R972®	5,000	1
Colorante	0,500	0,10
Polímero metacrílico	28,500	5,70
Plastificante	6,840	1,37
Talco	0,600	0,12
Disolventes		
Alcohol 96°	cs.	
Agua purificada	cs.	
Materias Primas Líquidas		
Masa Teórica	cs.	
Masa Seca Teórica	500,000	100,00
Contenido Teórico (mg/g)	400,00	

Las cápsulas anteriormente mencionadas se obtienen siguiendo el siguiente modo operativo:

Los soportes de celulosa se colocaron en una turbina convencional.

Después de la micronización, el principio activo se mezcló con el carbonato de sodio luego esta mezcla fue aplicada

por espolvoreado en los soportes en rotación en la turbina.

Se preparó a continuación una solución con el Bitrex® y los pigmentos incorporándolos en la solución aglutinante alcohólica de PVP. Esta solución se pulverizó a continuación sobre los soportes en alternancia con las fases de espolvoreado.

- 5 Los granulados obtenidos se secaron a continuación de tal modo que se eliminan los disolventes utilizados para la etapa de espolvoreado del principio activo.

La suspensión de recubrimiento se preparó preparando una suspensión de polímeros metacrílicos a la cual se añadieron el plastificante, los lubricantes y el colorante. Esta suspensión se colocó a continuación bajo agitación luego se pulverizó sobre los granulados obtenidos anteriormente.

- 10 Los granulados recubiertos así obtenidos a continuación se secaron de nuevo luego se repartieron en cápsulas de gelatina.

Ejemplo 4: Granulados de GHB (ácido gama-hidroxibutírico)

Ampolla GHB	g (cantidad por ampolla)	%
Materias Primas Secas		
GHB	1,75	57,48
Esferas de azúcar	0,61	11,48
Bicarbonato de sodio	0,26	8,52
Shellac/goma laca (E 904)	0,20	6,56
Neusilin UFL2®	0,16	5,25
Sepifilm® LP014	0,02	0,66
Pharmacoat® 603	0,03	0,98
Talco	0,02	0,66
Agente amargante Bitrex®	0,2	6,56
Colorante	0,06	1,97
Disolventes		
Alcohol 96°	cs.	
Agua purificada	cs.	
Masa Teórica	cs.	
Masa Seca Teórica	3,05	100,00

Los microgranulados del ejemplo 5 se preparan cargando el principio activo (GHB) sobre esferas de azúcar.

- 15 Se mezcló el principio activo GHB con el bicarbonato de sodio y el compuesto Neusilin® (aluminometasilicato de magnesio). Se tritura la mezcla así formada.

En paralelo, se preparó una solución con la resina de shellac y con etanol luego se añadió a la mezcla anteriormente mencionada. Entonces se añadieron también las esferas de azúcar.

A continuación, el conjunto se secó luego se recubre por un revestimiento obtenido a partir de una mezcla formada por los agentes de recubrimiento Sepifilm® y Pharmacoat® solubilizados en agua y etanol.

- 20 A continuación, el conjunto se seca de nuevo luego se recubre por un segundo revestimiento obtenido a partir de una mezcla formada por resina de shellac y por talco solubilizados en agua y etanol.

Finalmente, los granulados así obtenidos se secaron antes de la adición del talco como lubricante.

REIVINDICACIONES

- 1.- Granulado que tiene una estructura del tipo núcleo-corteza, siendo dicho núcleo elegido entre los soportes insolubles, y más concretamente elegido del grupo constituido de los polioles, de las gomas, de los derivados de la sílice, de los derivados de calcio o de potasio, de los compuestos minerales tales como los fosfatos dicálcicos, de los fosfatos tricálcicos y de los carbonatos de calcio, de la sacarosa, de los derivados de celulosa, en particular, de la celulosa microcristalina, de la etilcelulosa y de la hidroxipropilmetilcelulosa, del almidón, y de las mezclas de éstos, donde dicha corteza que incluye un principio activo es de una sustancia diferente de la de dicho núcleo y rodea este último, representando dicho principio activo entre 0,5% y 60% en peso con respecto al peso total de dicho granulado, incluyendo la corteza de este último, por otro lado, los siguientes compuestos:
- 5
- 10 - uno o varios agentes colorantes solubles en disolventes acuosos o alcohólicos,
 - uno o varios pigmentos metálicos,
 - uno o varios compuestos susceptibles de generar una liberación gaseosa,
 - y uno o varios agentes amargantes.
- 2.- Granulado según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto susceptible de generar una liberación gaseosa se elige del grupo constituido de los carbonatos y bicarbonatos, y se elige, en particular, del grupo constituido del bicarbonato de sodio, del carbonato de sodio, del carbonato de glicina de sodio, del bicarbonato de potasio, del carbonato de magnesio y del carbonato de calcio.
- 15
- 3.- Granulado según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el cual los pigmentos metálicos son pigmentos a base de dióxido de titanio presentes en la superficie de dicho granulado.
- 20
- 4.- Granulado según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el principio activo se elige del grupo constituido de los calmantes y de los analgésicos.
- 5.- Granulado según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el principio activo se elige del grupo constituido del sulfato de morfina, de la oxiconona, del ácido gama-hidroxi-butírico o una de sus sales, de la buprenorfina, del modafinil, del dextropropoxifeno, de la metadona, del tramadol, de la nalbufina, del tetrahidrocanabinol y de las benzodiazepinas.
- 25
- 6.- Granulado según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el agente amargante se elige del grupo constituido del benzoato de denatonio, de los extractos de gencianas, de la quinina, de la cafeína, de la brucina, de la cuasina, del propil tiouracilo (PROP), de la feniltiocarbamida (PTC), de los compuestos astringentes tales como los taninos, los aromas de pomelo, y los aromas de cacao amargo.
- 30
- 7.- Granulado según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque incluye de 0,2% a 4% en peso de agente colorante, de 0,1% a 5% en peso de pigmentos metálicos y de 5% a 20% en peso de compuestos susceptibles de generar una liberación gaseosa con respecto al peso total del granulado.
- 8.- Granulado según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque el núcleo sólido representa de 10% a 85% en peso con respecto al peso total del granulado.
- 35
- 9.- Composición farmacéutica que incluye granulados según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.