

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 609 831**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

G01N 31/22 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 47/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.07.2011 PCT/FR2011/051600**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.01.2012 WO12010765**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.07.2011 E 11743099 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.10.2016 EP 2591350**

54 Título: **Método y agente para la detección de drogas en bebidas**

30 Prioridad:

06.07.2010 FR 1055490

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

24.04.2017

73 Titular/es:

**ETHYPHARM (100.0%)
194 Bureaux de la Colline Bâtiment D
92213 St Cloud Cedex, FR**

72 Inventor/es:

**HERRY, CATHERINE;
CONTAMIN, PAULINE y
DUPAU, EMMANUEL**

74 Agente/Representante:

VEIGA SERRANO, Mikel

ES 2 609 831 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

Método y agente para la detección de drogas en bebidas

5 Sector de la técnica

La invención tiene por objeto un método para luchar contra la sumisión química.

Estado de la técnica

10 Desde hace algunos años los delincuentes utilizan las propiedades hipnóticas de ciertas moléculas para drogar a cualquier persona sin su conocimiento. Los malhechores no dudan en introducir subrepticamente en la bebida de la víctima una forma farmacéutica para alterar el comportamiento de ésta, incluso para volverla totalmente amnésica. Una vez que la víctima está desprovista de toda consciencia, el malhechor puede aprovecharse de ella: robo, violación, extorsión de fondos. Por otro lado, la ingestión de dicha forma farmacéutica sin respetar las dosis prescritas puede generar graves consecuencias, particularmente si es absorbida junto con una cantidad de alcohol. La forma farmacéutica puede producir igualmente interacciones perjudiciales con otros medicamentos que la víctima hubiera tomado previamente.

20 En el estado de la técnica se conoce un somnífero, el Rohypnol, ampliamente utilizado con fines ilícitos debido a su facilidad de disolución y a sus características imperceptibles. La formulación de este medicamento se ha revisado para dar lugar a un comprimido de color verde en el exterior y azul en el interior, con una película por lo tanto de fusión lenta, que produce un color azul. No obstante, la tinción azul sólo es visible después de un cuarto de hora de inmersión en el líquido; la víctima no está por lo tanto en condiciones de detectar el somnífero introducido subrepticamente si se bebe inmediatamente su bebida.

25 El documento WO 03/026621 describe un producto farmacéutico administrable por vía oral que comprende, además del principio activo sensible, al menos un agente fluorescente y al menos un agente distorsionador del sabor, constituido particularmente por una sustancia amarga, o por partículas insolubles o por glóbulos gelificados fácilmente reconocibles en la boca.

30 El documento WO 00/38649 describe particularmente un comprimido farmacéutico para una administración por vía oral dotado de unos medios visuales que aparecen después de su introducción en una bebida eventualmente alcoholizada, que consisten en la flotación de dicho comprimido y/o en la formación de partículas insolubles.

35 En el estado de la técnica se conoce igualmente el documento WO 2005/059541 que trata de un kit para detectar las drogas introducidas furtivamente en las bebidas. Sin embargo, este sistema no protege más que a las personas provistas de este kit.

40 Es por lo tanto imperativo y urgente encontrar un método que permita la detección inmediata del uso indebido e ilícito de medicamentos en el caso de una sumisión química sin tener que recurrir a un dispositivo o a un kit de detección.

Objeto de la invención

45 Un objetivo esencial de la presente invención es por lo tanto un método tal que implemente una forma farmacéutica que comprenda al menos un compuesto que permita la detección inmediata de dicha forma farmacéutica introducida ilícitamente en una bebida. La invención trata igualmente de esta forma farmacéutica.

50 El objeto de la presente invención es ofrecer un nuevo método para luchar contra la sumisión química. Este objeto se consigue gracias a un método para luchar contra la sumisión química tal como el definido en las reivindicaciones anexas. El método descrito comprende:

- 55 - disolver en una bebida una forma farmacéutica sólida que comprende un principio activo y al menos 0,05 mg, preferiblemente de 0,2 a 5 mg, más preferiblemente de 0,3 a 2 mg de al menos un agente colorante hidrosoluble aceptable por vía oral elegido entre el grupo que comprende indigocarmina, eritrosina, azul brillante FCF, alfazurina FG, fast green FCF, quinizarina green SS, naranja II, tartrazina, Sunset yellow FCF,
- la detección de la forma farmacéutica a través de la modificación inmediata del color de la bebida.

60 Igualmente se describe la utilización en una forma farmacéutica sólida de al menos 0,05 mg, preferiblemente de 0,2 a 5 mg, más preferiblemente de 0,3 a 2 mg de al menos un agente colorante hidrosoluble elegido entre indigocarmina, eritrosina, azul brillante FCF, alfazurina FG, fast green FCF, quinizarina green SS, naranja II, tartrazina, Sunset yellow FCF, para luchar contra la sumisión química.

65 La invención se refiere igualmente a una forma farmacéutica sólida no recubierta con película tal como la definida en las reivindicaciones anexas, para luchar contra la sumisión química. Comprende un principio activo y al menos 0,05

mg, preferiblemente de 0,2 a 5 mg, más preferiblemente de 0,3 a 2 mg de al menos un agente colorante hidrosoluble elegido entre indigocarmina, eritrosina, azul brillante FCF, alfazurina FG, fast green FCF, quinzarina green SS, naranja II, tartrazina, Sunset yellow FCF, y excipientes farmacéuticamente aceptables.

5 En la presente invención, por "forma farmacéutica sólida no recubierta con película", se entiende cualquier forma sólida que no comprende un recubrimiento en su superficie más externa destinado a estar en contacto con el medio en el que es disuelta o con las mucosas. Así, en el caso de un comprimido, éste no comprenderá ninguna película externa. Por lo tanto, la sustancia activa podrá estar presente en el seno de este comprimido en o en forma de gránulos recubiertos.

10 Por « sumisión química » se entiende la administración con fines criminales o delictivos de una sustancia psicoactiva sin el conocimiento de la víctima.

15 **Descripción detallada de la invención**

Según un primer objeto, la presente invención se refiere a un método que permite la detección inmediata de un principio activo que modifica el estado de consciencia de una víctima introducido ilícitamente en una bebida, siendo dicho método tal como el definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

20 Según otro objeto, la invención se refiere a una forma farmacéutica sólida no recubierta con película que permite la detección inmediata de un principio activo que modifica el estado de consciencia de una víctima introducido ilícitamente en una bebida, siendo dicha forma farmacéutica tal como la definida en una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8.

25 La descripción detallada de los diferentes elementos constituyentes de la invención se aplica de forma indiferente a todos los objetos de la invención: procedimiento composición.

La forma farmacéutica sólida según la invención comprende un principio activo y al menos un agente colorante hidrosoluble, que permite la detección inmediata de dicha forma farmacéutica introducida ilícitamente en una bebida.

30 El agente colorante integrado en una forma farmacéutica permite colorear la bebida en la que la forma farmacéutica es introducida. Este agente es particularmente interesante, ya que permite colorear cualquier tipo de bebida, tanto transparentes como opacas, excepto las bebidas muy oscuras como el café o las de coca.

35 Los agentes colorantes hidrosolubles

Según un primer aspecto de la invención, los agentes colorantes hidrosolubles que pueden ser implementados en la invención son colorantes solubles en cualquier líquido que comprenda al menos en parte agua, y que sean farmacéuticamente aceptables. Dichos agentes colorantes se eligen del siguiente grupo: indigocarmina o E 132, eritrosina o E 127, azul brillante FCF, alfazurina FG, fast green FCF, quinzarina green SS, naranja II, tartrazina, Sunset yellow FCF.

40 El agente colorante está presente en una cantidad suficiente para permitir una tinción lo suficientemente intensa como para ser percibida a simple vista y que pueda aparecer desde los primeros segundos después de la introducción de la forma farmacéutica en dicha bebida. Así, el agente colorante está presente en una cantidad de al menos 0,05 mg, preferiblemente de 0,2 a 5 mg, más preferiblemente de 0,3 a 2 mg en la forma farmacéutica.

45 Cuando el agente colorante es indigocarmina, inmediatamente se desarrolla un color azul en la forma farmacéutica, coloreando, por ejemplo, la bebida de azul si se trata de una bebida incolora como el agua o la limonada, o de verde si se trata de una bebida amarilla como el zumo de naranja.

La eritrosina, otro agente colorante, colorea las bebidas de rojo.

50 En la presente invención, se entiende por "inmediata" la modificación de las características organolépticas de la bebida que se produce en menos de un minuto, preferiblemente en menos de 30 segundos, más preferiblemente en menos de 15 segundos a partir de la introducción de la forma farmacéutica en la bebida. Por ejemplo, en el ámbito de la presente invención, la aparición o la modificación del color pueden producirse en menos de 30 segundos, preferiblemente en menos de 15 segundos.

55 Según otro aspecto, el término "inmediata" puede definirse igualmente como la modificación de las características organolépticas de la bebida que se produce en menos de un minuto, preferiblemente en menos de 30 segundos, más preferiblemente en menos de 15 segundos a partir de la introducción y de la agitación de la forma farmacéutica en la bebida.

60 Se entiende por « agitación » poner en movimiento un líquido, por ejemplo, con la ayuda de una pajita, de una cuchara o mediante el movimiento del recipiente.

Según diferentes ejemplos, y además de los agentes colorantes que se describen más arriba y que permiten la coloración de una bebida trampa, la detección de la sustancia activa en la bebida puede realizarse además mediante la presencia en la forma farmacéutica sólida de al menos un compuesto elegido entre el grupo que comprende:

- agentes opacificantes, y/o
- agentes fluorescentes, y/o
- partículas flotantes, y/o
- partículas perceptibles en la boca, y/o
- microgránulos efervescentes.

Dichos compuestos pueden ser integrados en la forma farmacéutica sólida individualmente o en combinación. Por ejemplo, se podrá elaborar una forma farmacéutica que contenga un agente colorante asociado a partículas flotantes, o bien proponer una forma farmacéutica sólida que comprenda un agente colorante y una mezcla de dos de los compuestos descritos anteriormente.

Ventajosamente, la forma farmacéutica sólida comprende al menos un agente colorante con partículas flotantes y/o partículas perceptibles en la boca y/o microgránulos efervescentes.

Los agentes opacificantes

Los agentes opacificantes son compuestos minerales que permiten enturbiar las bebidas. Puede tratarse de silicatos tales como silicato de magnesio, silicato de aluminio (particularmente caolín), silicato de magnesio y de aluminio, silicato de calcio, dióxido de titanio y sus mezclas. Estos compuestos están presentes generalmente en una cantidad de al menos 15 mg, preferiblemente de 15 a 100 mg, más preferiblemente de 20 mg a 60 mg y más preferiblemente de 25 a 40 mg. Por debajo de 15 mg, la opacidad podría resultar más difícilmente detectable a simple vista.

Los agentes opacificantes van a permitir enturbiar las bebidas en las que se ha introducido la forma farmacéutica. Así, no solamente cambiará de color la bebida, sino que también se volverá turbia, lo que llamará la atención de la persona a la que está destinada esta bebida y facilitará así la detección de la sustancia activa no deseada.

Estos agentes son particularmente interesantes para enturbiar las bebidas transparentes y claras tales como el agua, el vino blanco, el zumo de manzana, los destilados tales como el vodka, el ron blanco...

El aspecto opaco de la bebida aparece desde los primeros segundos después de la introducción y preferiblemente la agitación de la forma farmacéutica en dicha bebida, simultáneamente con la modificación del color.

Los agentes fluorescentes

La forma farmacéutica sólida puede comprender igualmente un agente fluorescente en una cantidad de al menos 0,1 mg, preferiblemente en una cantidad de al menos 1 mg, más preferiblemente de entre 0,2 y 5 mg y más preferiblemente de entre 0,3 y 2 mg. Este agente puede ser la fluoresceína y sus derivados, el verde de indocianina.

Este agente es visible en todos los tipos de bebida en presencia de rayos ultravioleta y en la oscuridad. Permite revelar la forma farmacéutica que contiene emitiendo una luz fluorescente que se desprende de la bebida trampa. Este agente es particularmente útil para advertir a la víctima cuando se encuentra en un espacio oscuro o cuando es fácil introducir furtivamente un cuerpo extraño en una bebida.

Ventajosamente, la bebida trampa que se ha hecho fluorescente parece más luminosa que una bebida trampa que contiene una forma farmacéutica con agente colorante pero desprovista del agente fluorescente, permitiendo así alertar inmediatamente a la víctima.

Las partículas flotantes y las partículas perceptibles en la boca

La forma farmacéutica sólida puede comprender partículas flotantes y/o partículas perceptibles en la boca. Estas partículas son microgránulos que comprenden un soporte neutro insoluble, o que se ha hecho insoluble, en el agua o en una solución alcohólica, mediante el recubrimiento con un polímero insoluble o mediante el recubrimiento con una sustancia lipídica.

Microgránulos

Se entiende por microgránulos transformados en insolubles en agua o en una solución alcohólica, un soporte neutro constituido por materiales solubles en agua o en una solución alcohólica recubiertos por al menos una capa de materiales insolubles en agua o en una solución alcohólica, y cuya función es limitar, incluso impedir, la penetración de dichos medios en el núcleo del soporte.

De forma ventajosa, el soporte neutro insoluble en agua o en una solución alcohólica comprende al menos un excipiente de naturaleza hidrófoba elegido entre: celulosa, derivados de celulosa (celulosa microcristalina), derivados de fosfatos (fosfatos de calcio), sílice y derivados de silicatos (silicato de magnesio, silicato de aluminio y sus mezclas), cera de carnaúba.

5 En el ámbito de la presente invención, igualmente puede utilizarse un soporte neutro soluble en agua o en una solución alcohólica. El soporte neutro soluble puede comprender al menos un excipiente elegido entre: almidón, sacarosa, polioles tales como manitol o lactosa, y sus mezclas.

10 Es imperativo que este soporte neutro soluble se haga insoluble en agua o en alcohol mediante su recubrimiento con una capa de recubrimiento de naturaleza:

- bien polimérica, que comprenda al menos un polímero hidrófobo y eventualmente una carga inerte y/o un agente plastificante y/o un agente tensioactivo,
- 15 - bien lipídica, que comprenda al menos una sustancia lipídica.

20 En el ámbito de la presente invención, el soporte neutro insoluble puede ser recubierto igualmente por al menos una capa de recubrimiento tal como la descrita anteriormente, en la medida en que ésta no aumente de una forma insalvable la densidad de las partículas.

25 El índice de recubrimiento representa la proporción entre la cantidad de masa seca constituyente de la capa de recubrimiento y la masa total de microgránulos antes del recubrimiento (en masa seca). El índice de recubrimiento está comprendido entre un 0,1 % y un 50 % m/m, preferiblemente entre un 2 % y un 30 % m/m, y, más preferiblemente entre un 5 % y un 40 % m/m.

El índice de recubrimiento es tal que las partículas obtenidas tienen una densidad inferior a la de la bebida en la que van a ser introducidas, preferiblemente una densidad inferior a 1, de tal forma que se quedan en la superficie de la bebida en la que van a ser introducidas. Dichas partículas se denominan partículas flotantes.

30 Capa de recubrimiento polimérico:

El polímero hidrófobo utilizado para asegurar el carácter insoluble de los microgránulos se selecciona entre el grupo de los siguientes productos: derivados no hidrosolubles de la celulosa, derivados de (co)polímeros (met)acrilicos, derivados de acetatos de polivinilo y sus mezclas. Más preferiblemente, en el que el (los) polímero(s) hidrófobo(s) se elige(n) entre el grupo de los siguientes productos: etil celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato de celulosa, copolímeros de amonio-metacrilatos de tipo A y de tipo B vendidos con el nombre comercial Eudragit®, particularmente Eudragit® RS 30D, Eudragit NE 30D, Eudragit® RL 30D, Eudragit® RS PO y Eudragit® RL PO de la familia de los poli(acrilato de etilo, metacrilato de metilo, metacrilato de trimetilamonioetilo), acetatos de polivinilo y sus mezclas.

40 La cantidad de polímero hidrófobo está comprendida entre un 50 % y un 100 %, preferiblemente entre un 70 % y un 100 %, de la masa seca de la capa de recubrimiento.

45 Una carga inerte puede estar presente en la capa de recubrimiento a razón de entre un 0 y un 50 % m/m, preferiblemente de entre un 0 y un 20 % m/m, y, más preferiblemente, de entre un 5 y un 20 % de la masa seca de polímero hidrófobo de recubrimiento.

50 La carga inerte repartida uniformemente en el recubrimiento se elige entre el grupo que comprende particularmente talco, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio, monoestearato de glicerol y sus mezclas.

Cuando el recubrimiento se lleva a cabo por vía acuosa, puede añadirse un agente plastificante a la dispersión de recubrimiento a razón de entre un 0 % y un 50 % m/m, preferiblemente, de entre un 2 % y un 25 % m/m, en masa seca de polímero hidrófobo de recubrimiento.

55 El agente plastificante se selecciona particularmente entre el grupo de los siguientes productos: glicerol y sus ésteres, preferiblemente en el siguiente subgrupo: triglicéridos de cadena media, glicéridos acetilados, monoestearato de glicerilo, triacetato de glicerilo, tributirato de glicerilo, ftalatos, preferiblemente en el siguiente subgrupo: ftalato de dibutilo, ftalato de dietilo, ftalato de dimetilo, ftalato de dioctilo, citratos, preferiblemente en el siguiente subgrupo: citrato de acetiltributilo, citrato de acetiltriectilo, citrato de tributilo, citrato de trietilo, sebacatos, preferiblemente en el siguiente subgrupo: sebacato de dietilo, sebacato de dibutilo, adipatos, azelatos, benzoatos, clorobutanol, polietilenglicoles, aceite vegetal, fumaratos, preferiblemente fumarato de dietilo, malatos, preferiblemente malato de dietilo, oxalatos, preferiblemente oxalato de dietilo, succinatos; preferiblemente succinato de dibutilo, butiratos, ésteres de alcohol cetílico, malonatos, preferiblemente malonato de dietilo, aceite de ricino (aquí es clave, siendo particularmente preferido), y sus mezclas.

65 Más preferiblemente, el agente plastificante se selecciona entre el grupo de los siguientes productos: monoglicéridos

acetilados, particularmente Myvacet® 9-45, citrato de trietilo (TEC), sebacato de dibutilo, triacetina y sus mezclas.

5 El agente tensioactivo está presente opcionalmente en el recubrimiento a razón de entre un 0 y un 30 % m/m, preferiblemente de entre un 0 y un 20 % m/m, y, más preferiblemente, de entre un 5 y un 15 % de la masa seca de plastificante. El agente tensioactivo se selecciona preferiblemente entre el grupo de los siguientes productos: sales alcalinas o alcalinotérreas de ácidos grasos, siendo preferidas el dodecil sulfato de sodio y el docusato de sodio, aceites polioxietilenados, preferiblemente aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, ésteres de sorbitano polioxietilenados, derivados del aceite de ricino polioxietilenados, estearatos, preferiblemente de calcio, de magnesio, de aluminio o de cinc, polisorbatos, fumaratos de estearilo, 10 preferiblemente de sodio, behenato de glicerol, cloruro de benzalconio, bromuro de acetiltrimetil amonio, alcohol cetílico y sus mezclas.

Capa de recubrimiento lipídica:

15 Los microgránulos pueden ser igualmente recubiertos con un recubrimiento de una sustancia lipídica. La sustancia lipídica se selecciona particularmente entre el grupo de los siguientes productos: palmitoestearato de glicerilo, ceras, polioxilglicéridos, behenato de glicerilo.

20 La cantidad de sustancia lipídica está comprendida entre un 50 y un 100 %, preferiblemente entre un 80 y un 100 %, de la masa seca de la capa de recubrimiento.

La cantidad de sustancia lipídica se selecciona de tal forma que la densidad de las partículas resultante sea inferior a la de la bebida en la que van a ser introducidas, preferiblemente una densidad inferior a 1, de tal forma que se queden en la superficie de la bebida en la que van a ser introducidas.

25 Las partículas flotantes presentan un diámetro total (soporte neutro opcionalmente recubierto si fuera necesario,) comprendido entre 50 y 500 µm, preferiblemente entre 200 y 500 µm con el fin de no sean perceptibles en la boca y para asegurar un cierto confort para el paciente. Por el contrario, con respecto a las partículas perceptibles en la boca, presentan un diámetro total superior a 500 µm, preferiblemente superior a 1 mm, de forma que sean percibidas por los labios y sobre todo por las papilas. La medición del diámetro de las partículas flotantes y 30 perceptibles en la boca se realiza mediante granulometría láser por vía seca (granulómetro láser Malvern: mastersizer 2000).

De una forma muy ventajosa, dichas partículas perceptibles en la boca son flotantes.

35 La cantidad de partículas flotantes y/o perceptibles en la boca contenidas en la forma farmacéutica es de al menos 25 mg, preferiblemente de 40 mg.

40 De forma preferida, las partículas flotantes y/o las partículas perceptibles en la boca pueden ser coloreadas con la ayuda de al menos un agente colorante siguiente: indigocarmina, eritrosina, azul brillante FCF, alfazurina FG, fast green FCF, quinzarina green SS, naranja II, tartrazina, Sunset yellow FCF y/o pueden hacerse fluorescentes con ayuda de un agente fluorescente elegido entre el grupo que comprende la fluoresceína y sus derivados, el verde de indocianina.

45 Ventajosamente, el principio activo podrá ser igualmente coloreado con al menos un colorante tal como el descrito anteriormente con el fin de impedir la posible separación entre el principio activo y las partículas flotantes y/o perceptibles en la boca.

Más ventajosamente, las partículas flotantes y perceptibles en la boca se adaptan a cualquier tipo de bebida.

50 Desde la introducción de la forma farmacéutica en la bebida, las partículas flotantes suben inmediatamente a la superficie de la bebida y son visibles a simple vista. Estas partículas permanecen en la superficie del líquido durante al menos 5 minutos, y de forma preferida durante al menos 4 horas, más preferiblemente durante al menos 12 horas.

55 Las partículas perceptibles en la boca, pueden ser igualmente partículas flotantes. En lo que a estas respecta, son detectadas inmediatamente por la víctima al ingerir el primer trago de la bebida trampa.

Los microgránulos efervescentes

60 La forma farmacéutica sólida puede comprender igualmente microgránulos efervescentes. Los microgránulos efervescentes comprenden un excipiente básico que creará una efervescencia cuando esté en presencia de una bebida ácida de tipo soda o cerveza.

65 Según un primer aspecto, los microgránulos comprenden un soporte neutro (soluble, insoluble o que se ha hecho insoluble) y recubierto por partículas de un agente alcalino elegido entre el grupo que comprende bicarbonato de sodio, carbonato de calcio, o sus mezclas.

La cantidad de agente alcalino es al menos superior a 5 mg, preferiblemente superior a 10 mg y aún más preferiblemente superior a 20 mg.

5 Cuando la forma farmacéutica que contiene los microgránulos efervescentes es introducida en una bebida ácida, las partículas del (los) agente(s) alcalino(s) crean, al contacto con el ácido, una efervescencia visible a simple vista. Según un ejemplo, los microgránulos efervescentes pueden estar recubiertos. El recubrimiento es lo suficientemente permeable como para permitir la liberación de las partículas del agente efervescente durante un periodo de al menos entre treinta minutos y una hora. El recubrimiento contiene al menos un polímero insoluble de la familia de los derivados de la celulosa, de los derivados vinílicos o de los derivados acrílicos. Puede comprender un plastificante y/o un agente tensioactivo. Puede ser permeabilizado mediante la adición de un agente porógeno soluble tal como, por ejemplo, derivados solubles de celulosa, povidona, un agente disgregante.

15 La cantidad de microgránulos efervescentes contenidos en la forma farmacéutica es de al menos 25 mg, preferiblemente de 40 mg.

20 De forma preferida, los microgránulos efervescentes pueden ser coloreados con la ayuda de al menos un agente colorante elegido entre indigocarmina, eritrosina, azul brillante FCF, alfazurina FG, fast green FCF, quinizarina green SS, naranja II, tartrazina, Sunset yellow FCF y/o pueden hacerse fluorescentes con la ayuda de un agente fluorescente elegido entre el grupo que comprende la fluoresceína y sus derivados, el verde de indocianina.

Así, aparecerá una efervescencia en la superficie de la bebida después de la introducción de la forma farmacéutica que contiene dichos microgránulos.

25 El principio activo

La invención está adaptada para cualquier principio activo que modifique el estado de consciencia de un paciente. Más particularmente, el principio activo se elige entre el grupo que comprende: ansiolíticos, por ejemplo, benzodiazepinas, hipnóticos, sedantes, analgésicos, por ejemplo, de tipo opioide.

30 Los ansiolíticos son una clase de medicamentos psicótropos, elegidos preferiblemente entre alprazolam, bromazepam, clordiazepóxido, clobazam, clonazepam, clotiazepam, clorazepato, diazepam, estazolam, flunitrazepam, lorazepam, lormetazepam, midazolam, nitrazepam, nordazepam, oxazepam, prazepam, temazepam, tetrazepam, triazolam, clozapina, olanzapina, pirenzepina, zolpidem, lezopiclona, zaleplon, meprobamato, etifoxina.

35 Los opioides se eligen preferiblemente entre alfentanilo, anileridina, butorfanol, carfentanilo, codeína, diamorfina (heroína), dextropropoxifeno, encefalinas, endorfinas, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, metadona, morfina, nalbufina, oxiconona, oximorfona, pentazocina, petidina (meperidina), propoxifeno, remifentanilo, sufentanilo, tramadol y buprenorfina.

40 Según un aspecto particular de la invención, el principio activo presente en la forma farmacéutica está en forma sólida.

45 Según un modo de realización particular, el principio activo podrá ser coloreado igualmente con la ayuda de al menos un agente colorante. El agente colorante puede ser uno de los descritos anteriormente y/o podrá hacerse fluorescente mediante la adición de un agente fluorescente, tal como se ha descrito anteriormente.

Según otro modo de realización, el principio activo podrá estar incluido en las partículas flotantes y/o en las partículas perceptibles en la boca.

50 Bebida

55 En la presente solicitud, se utilizará el término bebida para indicar las bebidas frías y las bebidas calientes, por ejemplo, el agua; el agua con gas; el vino (tinto, blanco, rosado); la cerveza (oscura, rubia); los licores; los destilados, tales como el vodka, el ron, el aguardiente, el tequila, el whisky; los cócteles; los zumos de frutas, tales como el zumo de naranja, el zumo de uva; las sodas, tales como la bebida de coca, la limonada; el café; el té, las infusiones. Estas bebidas se proporcionan a título indicativo pero en ningún caso a título limitante.

60 En la presente invención, el recipiente, que contiene una bebida en la que puede ser introducida la forma farmacéutica, tiene un volumen comprendido entre 3 cl y 1 l.

El procedimiento de preparación

65 En función de su naturaleza, el principio activo puede estar en forma de microcristales, de microgránulos o en suspensión e incorporados en un soporte neutro.

Cuando está incorporado en un soporte neutro, el principio activo se encuentra en forma de una solución o de una

suspensión en un disolvente acuoso u orgánico. Igualmente puede añadirse un agente ligante, un diluyente, un agente antiestático.

5 El soporte neutro puede ser cualquier excipiente química y farmacéuticamente inerte, existente en una forma en particular, cristalina o amorfa. A título de ejemplo se citan derivados de azúcares tales como lactosa, sacarosa, almidón hidrolizado (maltodextrinas) o incluso celulosas. Igualmente se utilizan mezclas tales como sacarosa y almidón o a base de celulosa para la preparación de soportes neutros esféricos.

10 El principio activo puede igualmente ponerse en forma de microgránulos mediante un procedimiento conocido por sí mismo, tal como, por ejemplo, extrusión-esferonización, la inclusión del principio activo en una turbina perforada, en un lecho fluido y otros.

15 Los diferentes procedimientos de fabricación de los microgránulos mediante una granulación por vía seca o por vía húmeda, presentados en « Remington's pharmaceutical Sciences, 16ª Ed, 1980, Mack Publ. Co. of Easton, PA, USA», pueden ser implementados en la presente invención

El principio activo puede ser recubierto con un polímero elegido en función del tipo de liberación deseada (inmediata, controlada, retardada) o en función de sus propiedades de enmascaramiento del sabor.

20 El principio activo se combina a continuación con al menos un colorante, eventualmente con otro compuesto que permite luchar contra la sumisión química, y con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 La invención se adapta a cualquier forma farmacéutica. Según un aspecto ventajoso, se describe una composición farmacéutica sólida no recubierta con película para luchar contra la sumisión química que comprende un principio activo y al menos 0,05 mg, preferiblemente de 0,2 a 5 mg, más preferiblemente de 0,3 a 2 mg de al menos un agente colorante hidrosoluble elegido entre indigocarmina, eritrosina, azul brillante FCF, alfazurina FG, fast green FCF, quinzarina green SS, naranja II, tartrazina, Sunset yellow FCF que permite la modificación inmediata del color de una bebida en la que es introducida dicha composición farmacéutica sólida no recubierta con película.

30 Dicha forma farmacéutica puede ser particularmente una forma oral elegida entre los comprimidos no recubiertos tales como los comprimidos clásicos, los comprimidos para chupar, los comprimidos sublinguales, los comprimidos masticables, los comprimidos efervescentes, los comprimidos dispersables, los comprimidos orodispersables; un polvo para sobrecillos o cápsulas, las películas finas.

35 La invención es más particularmente útil para las composiciones farmacéuticas de liberación inmediata, ya que el malhechor querrá que el efecto de pérdida de la vigila sea el más rápido posible. No obstante, podrá ser adaptada a formas de liberación controlada.

40 El experto en la materia sabe adaptar la formulación en función de la forma farmacéutica y de la liberación deseadas.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables incorporados en las composiciones farmacéuticas sólidas no recubiertas con película según la invención son los excipientes utilizados clásicamente.

45 A título de ejemplo se pueden citar:

- los ligantes: por ejemplo, los derivados de la celulosa tales como HPMC, en particular los grados Pharmacoat® 603 y Pharmacoat® 606, o hidroxipropil celulosa o hidroxietil celulosa, celulosa microcristalina, los derivados de la polivinilpirrolidona, en particular el grado PVP K 30, los derivados de polietilenglicol, en particular el polietilenglicol cuyo peso molecular está comprendido entre 600 y 7.000, tales como el PEG4000 y el PEG6000, particularmente, y sus mezclas, derivados vinílicos tales como el alcohol polivinílico;
- los diluyentes: por ejemplo, los diluyentes solubles tales como lactosa, manitol, derivados de la celulosa tales como celulosa microcristalina;
- los conservantes: por ejemplo, los parabenos, los antioxidantes tales como el ácido ascórbico;
- 55 - los solubilizantes: por ejemplo, los poloxámeros, las ciclodextrinas;
- los disgregantes: por ejemplo, crospovidona, croscarmelosa de sodio;
- los edulcorantes: como aspartamo, acesulfamo de potasio;
- los lubricantes: estearato de magnesio, estearilfumarato de sodio, aceite de algodón;
- los aromas: tales como aroma de menta, de limón, de cereza negra, etc.;
- 60 - los tensioactivos: las sales alcalinas o alcalinotérricas de ácidos grasos, dodecil sulfato de sodio y docusato de sodio, aceites polioxietilenados, preferiblemente aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, ésteres de sorbitano polioxietilenados, los derivados del aceite de ricino polioxietilenados, estearatos, preferiblemente de calcio, de magnesio, de aluminio o de cinc, polisorbatos, fumaratos de estearilo, preferiblemente de sodio, behenato de glicerol, cloruro de benzalconio, bromuro de acetiltrimetil amonio, alcohol cetílico y sus mezclas;
- 65 - los agentes deslizantes: por ejemplo, sílice, talco, sus mezclas.

En el marco de la presente invención, se entiende por comprimido orodispersable un « comprimido multiparticulado que se disgrega en la boca al contacto con la saliva en menos de 40 segundos». Según un modo de realización particular, la invención incorpora dicho comprimido, que está basado en una mezcla de excipientes y de partículas de un principio activo recubierto, que presenta unas características intrínsecas de compresión. La proporción de mezcla de los excipientes con respecto a las partículas del principio activo recubierto es de 0,4 a 6, preferiblemente de 1 a 4 partes en peso. La mezcla de excipientes comprende:

- un agente de disgregación o disgregante,
- un agente soluble diluyente con propiedades ligantes,
- un lubricante,
- eventualmente, un agente permeabilizante, edulcorantes, aromas,
- un agente colorante que permita luchar contra la sumisión química,
- y eventualmente al menos uno de los compuestos que permite luchar contra la sumisión química elegido entre agentes opacificantes, agentes fluorescentes, partículas flotantes, partículas perceptibles en la boca y/o microgránulos efervescentes.

La proporción entre el agente de disgregación y el agente soluble con respecto a la masa de comprimido es de entre un 1 y un 15 %, preferiblemente de entre un 2 y un 7 % en peso para el primero, y de entre un 30 y un 90 %, preferiblemente de entre un 40 y un 70 % en peso para el segundo.

El agente soluble diluyente con propiedades ligantes está constituido por un poliol de menos de 13 átomos de carbono que se presenta en forma de un producto directamente compresible cuyo diámetro medio de las partículas está comprendido entre 100 y 500 micrómetros, bien en forma de un polvo cuyo diámetro medio de las partículas es inferior a 100 micrómetros, eligiéndose este poliol preferiblemente entre el grupo que comprende manitol, xilitol, sorbitol y maltitol, no pudiendo utilizarse el sorbitol solo.

El agente de disgregación se elige entre el grupo que comprende particularmente carboximetil celulosa de sodio reticulada, denominada en la materia con el término croscarmelosa, crospovidona y sus mezclas. Gracias a la elección y a la proporción de este agente de disgregación, el comprimido conserva una dureza aceptable para las condiciones de manipulación normales de los comprimidos cuando se conservan en unas condiciones impermeables hasta unas temperaturas de al menos 30 °C.

El lubricante utilizado preferiblemente en esta mezcla de excipientes se elige entre el grupo que comprende estearato de magnesio, estearilfumarato de sodio, ácido esteárico, polioxietilenglicol micronizado (Macrogol 6000 micronizado), y sus mezclas. Puede ser utilizado en una proporción de entre un 0,05 y un 2 % con respecto a la masa total de comprimido.

Como agente permeabilizante se utiliza un compuesto elegido entre el grupo que comprende particularmente sílices con una gran afinidad por los disolventes acuosos, tales como sílice precipitada, más conocida con el nombre comercial de Siloid, maltodextrinas, 1-ciclodextrinas y sus mezclas.

El agente permeabilizante permite la creación de una red hidrófila que facilita la penetración de la saliva y contribuye así a una mejor disgregación del comprimido.

En la presente invención pueden ser implementados los diferentes compuestos y los procedimientos de fabricación de los comprimidos orodispersables descritos en el documento FR2785538, en el documento WO0027357, en el documento FR2679451, en el documento WO 93/01805, en el documento FR2766089, en el documento WO 00/51568, en el documento FR2790387, en el documento WO 03/039520, en el documento FR2831820.

La invención se describirá de forma más detallada a continuación, particularmente con la ayuda de los ejemplos, que se proporcionan únicamente a título ilustrativo.

Ejemplos

Ejemplo 1

Se preparan comprimidos orodispersables que comprenden 5 mg de zolpidem que presentan la siguiente composición:

Constituyentes	%	mg/unidad
Gránulos de Zolpidem	32,8	41,05
Celulosa microcristalina	10,0	12,50
Manitol	43,7	54,57

ES 2 609 831 T3

Constituyentes	%	mg/unidad
Crospovidona	10,0	12,50
Colorante E132	0,4	0,50
Aspartamo	1,0	1,25
Aroma	0,1	0,13
Sílice	1,0	1,25
Estearato de Mg	1,0	1,25
<i>Total</i>	<i>100,0</i>	<i>125,0</i>

Los comprimidos orodispersables se preparan de la siguiente forma.

Se prepara en un primer momento, los gránulos de zolpidem que presentan la siguiente composición centesimal:

5

NPTAB 190 (180-220µm)	56
Tartrato de zolpidem	13
Hipromelosa 603	7
HCl 1 N	2
Aquacoat ECD30	13
Hipromelosa 603	6
Citrato de trietilo	3

Se disuelve el tartrato de zolpidem en agua con la ayuda de HCl, después se prepara una dispersión mediante la adición de hipromelosa 603. En un lecho fluido GPCG1 (Glatt), se introducen esferas de azúcar NPTAB 190 y se prepara la dispersión anterior. Se introduce a continuación una dispersión acuosa de aquacoat ECD30, citrato de trietilo e hipromelosa 603 para obtener un recubrimiento para el enmascaramiento del sabor.

10

Los gránulos de zolpidem se mezclan a continuación con los excipientes de compresión. La mezcla pulverulenta se comprime a continuación con una prensa de comprimidos rotatoria (SVIAC PR12) dotada de punzones redondos, convexo, con una fuerza de compresión de 5 kN.

15

Se obtienen comprimidos de 125 mg de 7 mm de diámetro que presentan las siguientes características:

Dureza 24 N

Disgregación (medida según la monografía 2.9.1 de la Farmacopea Europea 6.1): 15 s

Friabilidad (medida según la monografía 2.9.7 de la Farmacopea Europea 6.1): 0,03 %.

20

Los comprimidos son agradables en la boca.

Se introduce un comprimido en un recipiente transparente que contiene 250 ml de agua. Aparece una tinción de color azul intenso cuando se disgrega el comprimido.

25

Se introduce un segundo comprimido en un recipiente transparente que contiene 250 ml de zumo de naranja. El color naranja del zumo se transforma inmediatamente en un color verdoso intenso.

30 Ejemplo 2 (según un modo de realización no reivindicado)

Se prepara un comprimido clásico de liberación inmediata que comprende 10 mg de zolpidem.

	%	mg/unidad
Gránulos de zolpidem	32,8	82,0
Celulosa microcristalina	10,0	25,0
Lactosa	32,7	81,75
Silicato de calcio	20,0	50,0
Povidona	3,0	7,5
Sílice	0,9	2,25
Colorante E132	0,1	0,25

ES 2 609 831 T3

Estearato de Mg	0,5	1,25
<i>Total</i>	<i>100,0</i>	<i>250,0</i>

Se preparan en un primer momento los gránulos de zolpidem. Los gránulos de zolpidem se preparan como en el ejemplo 1.

- 5 Los gránulos de zolpidem se mezclan a continuación con los excipientes indicados en la tabla anterior. La mezcla pulverulenta se comprime a continuación.

Entonces se disuelve un comprimido en un vaso de zumo de naranja sin pulpa. Inmediatamente después de la introducción y de la agitación de la forma farmacéutica, aparecen una tinción de color verdoso y una turbidez de una forma apreciable a simple vista.

10

Ejemplo 3

- 15 Se preparan dos tipos de comprimidos orodispersables que comprenden cada uno 10 mg de zolpidem que presentan la siguiente fórmula:

Constituyentes	%	mg/unidad
Gránulos de zolpidem	32,8	82,1
Celulosa microcristalina	9,6	23,90
Manitol	30,0	75,00
Crospovidona	5,0	12,50
Partículas flotantes	20,0	50,00
Colorante E132	1,0	2,50
Aroma	0,1	0,25
Sílice	1,0	2,50
Estearato de Mg	0,5	1,25
<i>Total</i>	<i>100,0</i>	<i>250,0</i>

Estos comprimidos se preparan como en el ejemplo 1, mediante la utilización de los constituyentes de la tabla anterior.

20

Para la primera serie de comprimidos (C1), las partículas flotantes se preparan de la siguiente forma:

Se recubren NPTAB 190 (de 180-220 μ m) neutras con una dispersión acuosa de etil celulosa, triacetina y talco. El factor de recubrimiento es de un 30 % de masa seca y la proporción de talco/polímero es de 1:2.

25

Para la segunda serie de comprimidos (C2), las partículas flotantes son partículas de fosfato de calcio fosfato dibásico dihidratado recubiertas con palmitoestearato de glicerilo. La proporción de palmitoestearato de glicerilo / fosfato de calcio es de 1:4.

- 30 Los comprimidos de las dos series se disgregan en menos de 30 s, y presentan una sensación agradable en la boca.

Se introduce un comprimido de cada tipo en un vaso de agua. La disgregación se produce inmediatamente y el agua se colorea de un azul intenso, y la presencia de partículas en la superficie es detectable a simple vista. Estas partículas flotantes son visibles en la superficie durante más de 3 horas.

35

Ejemplo 4

- 40 Se prepara un comprimido orodispersable que comprende 10 mg de zolpidem, partículas flotantes y un agente colorante que presenta la siguiente fórmula:

	mg/unidad	%
Gránulos recubiertos de tartrato zolpidem *	80,00	17,8
Avicel PH 200	45,00	10,0
Manitol SD 200	65,05	14,5

	mg/unidad	%
Partículas flotantes	200,00	44,4
Kollidon CL	45,00	10,0
Aroma de blackcherry (guinda)	0,45	0,10
Aspartamo	4,50	1,00
Sunset Yellow (E110)	1,00	0,22
Siloid 244 FP	4,50	1,00
Estearato de Mg	4,50	1,00
Total	450,0	100,0

Estos comprimidos se preparan como en el ejemplo 1, mediante la utilización de los constituyentes de la tabla anterior.

- 5 Las partículas flotantes se preparan de la siguiente forma: se recubren NPTAB 190 (de 180-220 µm) neutras con una dispersión acuosa de etil celulosa y de myvacet 9-45. El factor de recubrimiento es de un 30 % de masa seca y la proporción de plastificante/polímero es de un 24 %.

- 10 Después de la introducción y de una agitación en un vaso de agua, la forma colorea el medio de color amarillo anaranjado y libera partículas flotantes visibles en la superficie durante más de tres horas.

Ejemplo 5 (según un modo de realización no reivindicado)

- 15 Se prepara un comprimido clásico que comprende partículas flotantes a base de microgránulos de cera de carnaúba y un agente colorante.

	mg/unidad	%
Oxicodona HCl granulada	10,89	4,36
Avicel PH 102	25,00	10,00
Manitol SD 200	133,11	53,24
Pellas de cera de carnaúba	50,00	20,0
Almidón 1500	25,00	10,00
Indigocarmina E132	1,00	0,40
Siloid 244 FP	2,50	1,00
Estearato de Mg	2,50	1,00
Total	250,0	100,0

- 20 La oxicodona se granula con un 4,1 % de HPMC 603 en una mezcladora de granulación de alto cizallamiento. A continuación se mezcla el principio activo con los excipientes de compresión de la fórmula anterior. La mezcla se comprime a continuación con una prensa de comprimidos rotatoria (SVIAC PR12) dotada de punzones redondos, convexo, con una fuerza de compresión de 16 kN.

Se obtienen comprimidos de 250 mg con un diámetro de 8.5 mm que presentan las siguientes características:

- 25 Dureza 95 N
 Disgregación (medida según la monografía 2.9.1 de la Farmacopea Europea 6.1): 3 min
 Friabilidad (medida según la monografía 2.9.7 de la Farmacopea Europea 6.1): 0,1 %.

- 30 Los comprimidos obtenidos, después de su introducción en una bebida, desarrollan inmediatamente una tinción de un color azul uniforme, y liberan partículas flotantes visibles en la superficie durante más de 3 horas.

Ejemplo 6

- 35 Se prepara un comprimido orodispersable que comprende 5 mg de oxicodona HCl anhidra y un agente colorante.

	%	mg/unidad
Gránulos de oxicodona HCl *	22,0	29,65

	%	mg/unidad
Avicel PH 102	10,0	13,50
Manitol SD 200	53,4	72,09
Crospovidona	10,0	13,50
Indigocarmina E132	0,4	0,54
Aspartamo	2,0	2,70
Aroma	0,50	0,675
Siloïd 244 FP	0,50	0,675
Estearato de Mg	1,25	1,69
Total	100,0	135,00

Los comprimidos orodispersables se preparan de la siguiente forma.

Se preparan en un primer momento los gránulos de oxycodona que presentan la siguiente composición centesimal:

5

Gránulos de oxycodona HCl	%	mg/unidad
NPTAB 250	54,0	16,01
Oxycodona HCl	18,3	5,43
Hipromelosa 603	7,6	2,25
Eudragit NE30D vs	16,7	4,95
Siloid 244FP	3,4	1,01
Total	100,0	29,65

Se disuelve la oxycodona en el agua, y después se prepara una dispersión mediante la adición de la hipromelosa 603. En un lecho fluido GPCG1 (Glatt), se introducen esferas de azúcar NPTAB 250 sobre las que se ha pulverizado la dispersión preparada anteriormente. A continuación se pulveriza una dispersión acuosa de Eudragit NE30D y Siloid para obtener un recubrimiento de enmascaramiento del sabor.

10

Los gránulos de oxycodona se mezclan a continuación con los excipientes de compresión. La mezcla pulverulenta se comprime a continuación con una que prensa de comprimidos rotatoria (SVIAC PR12) dotada de punzones redondos, convexos, con un diámetro de 7 mm. Se obtienen comprimidos de 135 mg. Tras la introducción de un comprimido en un vaso de agua seguido de una agitación, se desarrolla una tinción de un color azul intenso y uniforme.

15

Ejemplo 7 (según un modo de realización no reivindicado)

20 Se prepara un comprimido clásico que comprende 10 mg de oxycodona HCl anhidra y un agente colorante

	mg/unidad	%
Oxycodona HCl granulada	10,89	5,45
Avicel PH 102	20,00	10,00
Manitol SD 200	144,12	72,06
Almidón 1500	20,00	10,00
Indigocarmina E132	1,0	0,50
Siloïd 244 FP	2,0	1,00
Estearato de Mg	2,0	1,00
Total	200,0	100,0

La oxycodona granulada se prepara como en el ejemplo 5. A continuación se mezcla con los excipientes de compresión para la obtención, con una prensa rotatoria, de unos comprimidos de 200 mg con un diámetro de 8 mm. Este comprimido disuelto en un vaso de zumo de manzana desarrolla una tinción de color verdoso visible en menos de un minuto.

25

Ejemplo 8 (según un modo de realización no reivindicado)

ES 2 609 831 T3

Se prepara un comprimido clásico que comprende 10 mg de zolpidem, un agente colorante y un agente opacificante.

	mg/unidad	%
Tartrato de zolpidem	10,00	4,0
Avicel PH 200	25,00	10,0
Lactosa DCL 21	152,75	61,1
Silicato de calcio (FM 1000)	50,00	20,0
PVP K30	7,50	3,0
Colorante E132	1,00	0,4
Siloïd 244 FP	2,50	1,0
Estearato de Mg	1,25	0,5
Total	250,00	100,0

5 En este ejemplo, el principio activo se mezcla directamente en estado pulverulento con los excipientes de compresión. La mezcla permite la obtención, con una prensa rotatoria dotada de punzones redondos con un diámetro de 8.5 mm, de comprimidos de 250 mg. Después de la introducción y de la agitación de un comprimido en un vaso de agua, aparece una tinción de color azul y una turbidez visible a simple vista en menos de un minuto.

Ejemplo 9

10

Gránulos terminados de zolpidem

Se disuelve el tartrato de zolpidem en agua con la ayuda de HCl, después se prepara una dispersión mediante la adición de hipromelosa 603.

15 Los gránulos de zolpidem se obtienen mediante la pulverización de la dispersión sobre esferas de azúcar NPTAB190 en el seno de un lecho fluido.

	%	mg/unidad
NPTAB 190 (de 180-220 µm)	73,19	22,52
Tartrato de zolpidem	16,25	5,00
Hipromelosa 603	8,93	2,75
HCl 1 N	1,64	0,50
total	100,0	30,77

Coloración de los gránulos terminados de zolpidem

20

A continuación se prepara una dispersión de Aquacoat con la HPMC, el TEC (citrato de trietilo) y el colorante; se pulveriza sobre los gránulos terminados del principio activo en el seno de un lecho fluido.

	% de gránulos recubiertos	mg por unidad
Gránulos terminados de zolpidem	75,97	30,77
Aquacoat ECD30	10,17	4,12
HPMC 603	10,17	4,12
TEC	2,44	0,99
Colorante E132	1,24	0,50
Total	100,00	40,51

25 Coloración de las partículas flotantes

Las partículas flotantes coloreadas se preparan de la siguiente forma: se recubren NPTAB 250 neutras con una dispersión acuosa de etil celulosa y de Myvacet® 9-45 que contiene el colorante solubilizado mediante una pulverización en un lecho fluido.

30

ES 2 609 831 T3

	% de gránulos recubiertos	mg/cápsula
NPTAB 250 (de 200-300 µm)	79,33	79,33
Aquacoat ECD 30D	15,87	15,87
Myvacet® 9-45	3,81	3,81
Indigocarmina E132	1,00	1,00
Total utilizado	100,00	100,00

5 Las dos poblaciones se mezclan en las proporciones: 40.51 mg de partículas coloreadas de zolpidem y 100 mg de partículas flotantes coloreadas. Las dos poblaciones son indistinguibles. Cuando se abre la cápsula y se introduce su contenido en un vaso de agua, inmediatamente aparece una tinción de color azul y las partículas flotantes.

REIVINDICACIONES

1. Método que permite la detección inmediata de un principio activo que modifica el estado de consciencia de una víctima introducido ilícitamente en una bebida, comprendiendo dicho método:

* la disolución en una bebida de una forma farmacéutica que consiste en:

- un principio activo que modifica el estado de consciencia de una víctima,
- al menos 0,05 mg, preferiblemente de 0,2 a 5 mg, más preferiblemente de 0,3 a 2 mg, de un agente colorante hidrosoluble elegido entre indigocarmina, eritrosina, azul brillante FCF, alfarurina FG, fast green FCF, quinizarina green SS, naranja II, tartrazina, Sunset yellow FCF,
- partículas perceptibles en la boca y flotantes que presentan una densidad inferior a 1 y un diámetro superior a 500 µm, siendo dichas partículas microgránulos que comprenden un soporte neutro insoluble o que se ha hecho insoluble en agua o en una solución alcohólica mediante recubrimiento de una sustancia lipídica, o mediante recubrimiento con un polímero insoluble,
- al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, siendo dicha forma farmacéutica una forma farmacéutica sólida no recubierta con película que se presenta en forma de un comprimido masticable o de un comprimido orodispersable;

* la detección de la forma farmacéutica en dicha bebida a través de la modificación inmediata de las propiedades organolépticas de la bebida, la modificación de las propiedades organolépticas se produce en menos de un minuto, preferiblemente en menos de 30 segundos, más preferiblemente en menos de 15 segundos a partir de la introducción de la forma farmacéutica en la bebida.

2. Método según la reivindicación 1, **caracterizado por que** el principio activo que modifica el estado de consciencia de una víctima se aplica sobre las partículas perceptibles en la boca.

3. Método según la reivindicación 1 o 2, **caracterizado por que** el principio activo que modifica el estado de consciencia de una víctima se elige entre el grupo que comprende: ansiolíticos, hipnóticos, sedantes, analgésicos.

4. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado por que** las partículas perceptibles en la boca están presentes en la forma farmacéutica en una cantidad de al menos 25 mg, preferiblemente de 40 mg.

5. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado por que** el excipiente farmacéuticamente aceptable se elige entre el grupo que comprende ligantes, diluyentes, conservantes, solubilizantes, disgregantes, edulcorantes, lubricantes, aromas, tensioactivos, agentes deslizantes, y sus mezclas.

6. Forma farmacéutica sólida no recubierta con película que permite la detección inmediata de un principio activo que modifica el estado de consciencia de una víctima introducido ilícitamente en una bebida, consistiendo dicha forma farmacéutica en:

- un principio activo que modifica el estado de consciencia de una víctima,
- al menos 0,05 mg, preferiblemente de 0,2 a 5 mg, más preferiblemente incluso de 0,3 a 2 mg, de un agente colorante hidrosoluble elegido entre indigocarmina, eritrosina, azul brillante FCF, alfarurina FG, fast green FCF, quinizarina green SS, naranja II, tartrazina, Sunset yellow FCF,
- partículas perceptibles en la boca y flotantes que presentan una densidad inferior a 1 y un diámetro superior a 500 µm, siendo dichas partículas microgránulos que comprenden un soporte neutro insoluble o que se ha hecho insoluble en agua o en una solución alcohólica mediante recubrimiento de una sustancia lipídica, o mediante recubrimiento con un polímero insoluble,
- y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable,

presentándose dicha forma farmacéutica en forma de un comprimido masticable o de un comprimido orodispersable, permitiendo dicha forma farmacéutica la detección de un principio activo introducido ilícitamente en la bebida en menos de un minuto, preferiblemente en menos de 30 segundos, más preferiblemente en menos de 15 segundos a partir de la introducción de dicha forma farmacéutica en dicha bebida.

7. Forma farmacéutica según la reivindicación 6, **caracterizada por que** el principio activo que modifica el estado de consciencia de una víctima se aplica sobre las partículas perceptibles en la boca.

8. Forma farmacéutica según la reivindicación 6 o 7, **caracterizada por que** se trata de un comprimido orodispersable que comprende al menos un principio activo recubierto y **por que** el excipiente es una mezcla de excipientes que comprende:

- un agente de disgregación,
- un agente soluble diluyente con propiedades ligantes,
- un lubricante,

- eventualmente un agente permeabilizante, edulcorantes, aromas.