

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 733 732**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/26 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

G01N 33/52 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.07.2011 PCT/FR2011/051601**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.01.2012 WO12007672**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.07.2011 E 11743100 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2019 EP 2590632**

54 Título: **Forma farmacéutica para luchar contra la sumisión química de un fármaco**

30 Prioridad:

06.07.2010 FR 1055491

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

02.12.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

VEIGA SERRANO, Mikel

ES 2 733 732 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

Forma farmacéutica para luchar contra la sumisión química de un fármaco

5 Sector de la técnica

La invención tiene por objeto una forma farmacéutica para luchar contra la sumisión química.

10 Estado de la técnica

10 Desde hace algunos años los delincuentes utilizan las propiedades hipnóticas de determinadas moléculas para drogar a cualquier persona sin su conocimiento. Los delincuentes no dudan en introducir subrepticamente en la bebida de la víctima una forma farmacéutica para alterar el comportamiento de ésta, incluso para dejarla totalmente incapaz e, incluso, amnésica. Una vez que la víctima está privada de toda consciencia, el delincuente puede aprovecharse de ella: robo, violación, extorsión de fondos. Por otro lado, la ingestión de tal forma farmacéutica sin respetar las dosis prescritas puede acarrear serias 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 usado con fines ilícitos debido a su facilidad de disolución y a sus características imperceptibles. Se ha revisado la formulación de este fármaco para llegar a un comprimido de color verde en el exterior y azul en el interior, revestido, por tanto, con una película de fusión lenta, que produce un color azul. No obstante, la coloración azul sólo es visible después de un cuarto de hora de inmersión en el líquido; así pues, la víctima no puede detectar el somnífero introducido subrepticamente si se bebe inmediatamente su bebida.

También es conocido del estado de la técnica el documento WO 2005/059541 que se refiere a un kit para detectar los fármacos introducidos furtivamente en las bebidas. No obstante, este sistema solo protege a las personas provistas de este kit.

30 El documento WO2009/043844 describe comprimidos bucodispersables que comprenden un opacificante.

Los documentos FR2829932 y WO2003/026621 describen un producto farmacéutico administrable por vía oral, que comprende al menos un agente distorsionador del sabor, del color y/o del aspecto.

35 El documento WO2000/038649 describe una composición farmacéutica para su administración por vía oral destinada a evitar el desvío de uso a costa de un tercero gracias a la flotación del comprimido.

40 Por tanto es imperativo y urgente encontrar un sistema que permita detectar inmediatamente el desvío ilícito de fármacos en caso de sometimiento químico sin tener que recurrir a un dispositivo o a un kit de detección.

Objeto de la invención

45 Un objeto esencial de la presente invención, por tanto, es proponer una forma farmacéutica que comprenda al menos un compuesto que permita la detección inmediata de dicha forma farmacéutica introducida ilícitamente en una bebida. Otro objeto es poder detectar la forma farmacéutica independientemente de la naturaleza o el color de la bebida.

50 Descripción de las figuras

50 La figura 1 es una fotografía que representa un vaso de precipitados que contiene 250 ml de agua (1) y un vaso de precipitados en el que se ha introducido un comprimido bucodispersable de zolpidem que comprende 50 mg de silicato de calcio (agente opacificante) (2).

55 La figura 2 es una fotografía que representa un vaso de coca cola y un vaso de coca cola en el que se ha introducido un comprimido C1 bucodispersable de zolpidem que comprende partículas flotantes.

La figura 3 es una fotografía que representa un vaso de coca cola en el que se ha introducido un comprimido C2 bucodispersable de zolpidem que comprende otras partículas flotantes.

60 La presente invención describe una nueva forma farmacéutica para luchar contra la sumisión química. Este fin se consigue gracias a una formulación farmacéutica que comprende un principio activo y al menos un compuesto que permite la modificación inmediata de las características organolépticas de una bebida en la que se introduce la forma farmacéutica, seleccionándose dicho compuesto en el grupo que comprende: un agente opacificante, un agente fluorescente, partículas flotantes, partículas perceptibles en la boca, microgránulos efervescentes y mezclas de los mismos.

La invención describe también un método para luchar contra la sumisión química que comprende:

- la disolución en una bebida de una forma farmacéutica que contiene un principio activo y al menos un compuesto que permite la modificación inmediata de las características organolépticas de dicha bebida seleccionado entre el grupo que comprende: un agente opacificante, un agente fluorescente, partículas flotantes, partículas perceptibles en la boca, microgránulos efervescentes y mezclas de los mismos,
- la detección de la forma farmacéutica por la modificación inmediata de las características organolépticas de la bebida.

La invención describe también el uso en una forma farmacéutica de al menos un compuesto que permite la modificación inmediata de las características organolépticas de una bebida seleccionado entre el grupo que comprende un agente opacificante, un agente fluorescente, partículas flotantes, partículas perceptibles en la boca, microgránulos efervescentes y mezclas de los mismos, para luchar contra la sumisión química.

De acuerdo con la presente invención, por "sumisión química" se entiende la administración con fines criminales o delictivos de una sustancia psicoactiva sin el conocimiento de la víctima.

Más en particular, la invención tiene como objeto un método para la detección inmediata en una bebida de una forma farmacéutica introducida ilícitamente en dicha bebida, estando definido dicho método tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

Descripción detallada de la invención

La forma farmacéutica descrita en la invención comprende un principio activo y al menos un compuesto que permita la detección inmediata de dicha forma farmacéutica introducida ilícitamente en una bebida. De acuerdo con la invención, el compuesto se selecciona entre:

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

En el contexto de la invención, los compuestos pueden estar integrados en la forma farmacéutica individualmente o combinados. Se podrá producir, por ejemplo, una forma farmacéutica que contenga partículas flotantes, o bien proponer una forma farmacéutica que comprenda una mezcla de los compuestos descritos anteriormente en el presente documento.

La forma farmacéutica es preferentemente una forma farmacéutica oral. No obstante, se puede tratar de cualquier otro tipo de forma farmacéutica que el delincuente podría desviar de su fin primero.

En la presente invención, por "inmediata" se entiende la modificación de las características organolépticas de la bebida que se produce en menos de un minuto, preferentemente en menos de 30 segundos, más preferentemente aún en menos de 15 segundos, a partir de la introducción de la forma farmacéutica en la bebida.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, el término "inmediata" se puede definir también como la modificación de las características organolépticas de la bebida que se produce en menos de un minuto, preferentemente en menos de 30 segundos, más preferentemente aún en menos de 15 segundos, a partir de la introducción y la agitación de la forma farmacéutica en la bebida. Por "agitación" se entiende poner en movimiento el líquido, por ejemplo, por medio de una pajita, una cuchara, o por el movimiento del recipiente.

Los agentes opacificantes

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

De forma ventajosa, los agentes opacificantes integrados en una forma farmacéutica oral permiten enturbiar las bebidas en las que son introducidos. 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 la agitación de la forma farmacéutica en dicha bebida.

Los agentes fluorescentes

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

10 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.

Las partículas flotantes y las partículas perceptibles en la boca

20 De acuerdo con otro aspecto de la invención, la forma farmacéutica 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 agua o en una solución alcohólica mediante recubrimiento con un polímero insoluble o mediante recubrimiento con una sustancia lipídica.

Microgránulos

25 Por "microgránulos que se han hecho insolubles en agua o en una solución alcohólica" se entiende 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 hacia el núcleo del soporte.

30 De forma ventajosa, el soporte neutro insoluble en agua o en una solución alcohólica comprende al menos un excipiente de naturaleza hidrófoba seleccionado 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 mezclas de los mismos), cera de carnaúba.

35 En el contexto de la presente invención, se puede usar también un soporte neutro soluble en agua o en una solución alcohólica. El soporte neutro soluble puede comprender al menos un excipiente seleccionado entre: almidón, sacarosa, polioles tales como el manitol o la lactosa y mezclas de los mismos.

40 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 opcionalmente una carga inerte y/o un agente plastificante y/o un agente tensioactivo,
- bien lipídica, que comprenda al menos una sustancia lipídica.

45 En el contexto de la presente invención, el soporte neutro insoluble se puede recubrir igualmente con al menos una capa de recubrimiento tal como la descrita anteriormente, siempre que ésta no aumente de una forma inadmisibles la densidad de las partículas.

50 El factor de recubrimiento representa la proporción entre la cantidad de masa seca que constituye la capa de recubrimiento y la masa total del microgránulo antes del recubrimiento (en masa seca). El factor de recubrimiento está comprendido entre un 0,1 % y un 50 % m/m, preferentemente entre un 2 % y un 30 % m/m, y, más preferentemente entre un 5 % y un 40 % m/m.

55 El factor de recubrimiento es tal que las partículas obtenidas tienen una densidad inferior a la de la bebida en la que van a ser introducidas, preferentemente una densidad inferior a 1, de modo que se mantengan en la superficie de la bebida en la que van a ser introducidas. Tales partículas se denominan partículas flotantes.

Capa de recubrimiento polimérico:

60 El polímero hidrófobo usado para asegurar el carácter insoluble de los microgránulos se selecciona entre el grupo de los productos siguientes: derivados no hidrosolubles de la celulosa, derivados de (co)polímeros (met)acrílicos, derivados de acetatos de polivinilo y mezclas de los mismos. Más preferentemente, el polímero o polímeros hidrófobos se seleccionan entre el grupo de los productos siguientes: etilcelulosa, acetato butirato de celulosa, acetato de celulosa, copolímeros de amonio-metacrilatos de tipo A y 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 mezclas de los mismos.

5 La cantidad de polímero hidrófobo está comprendida entre el 50 % y el 100 %, preferentemente entre el 70 % y el 100 %, de la masa seca de la capa de recubrimiento.

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

La carga inerte uniformemente distribuida en el recubrimiento se selecciona entre el grupo que comprende en particular talco, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio, monoestearato de glicerol y mezclas de los mismos.

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

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

30 Más preferentemente, el agente plastificante se selecciona entre el grupo de los productos siguientes: monoglicéridos acetilados, particularmente Myvacet® 9-45, citrato de trietilo (TEC), sebacato de dibutilo, triacetina y mezclas de los mismos.

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

Capa de recubrimiento lipídico:

45 Los microgránulos se puede recubrir igualmente con un recubrimiento de una sustancia lipídica. La sustancia lipídica de acuerdo con la invención se selecciona particularmente entre el grupo de los productos siguientes: palmitoestearato de glicerilo, ceras, polioxilglicéridos, behenato de glicerilo.

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

55 La cantidad de sustancia lipídica se selecciona de modo que la densidad de las partículas resultantes sea inferior a la de la bebida en la que van a ser introducidas, preferentemente una densidad inferior a 1, de modo que se mantengan en la superficie de la bebida en la que van a ser introducidas.

60 Las partículas flotantes presentan un diámetro total (soporte neutro opcionalmente recubierto) comprendido entre 50 y 500 µm, preferentemente entre 200 y 500 µm a fin de que 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, estas presentan un diámetro total superior a 500 µm, preferentemente superior a 1 mm, de modo que sean percibidas por los labios y, sobre todo, por las papilas. La medición del diámetro de las partículas flotantes y de las partículas perceptibles en la boca se efectúa mediante granulometría láser por vía seca (granulómetro láser Malvern: Mastersizer 2000).

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

La cantidad de partículas flotantes y/o partículas perceptibles en la boca contenidas en la forma farmacéutica es de

al menos 25 mg, preferentemente de 40 mg.

De forma preferente, las partículas flotantes y/o las partículas perceptibles en la boca se pueden colorear por medio de al menos un agente colorante siguiente: carmín de índigo, eritrosina, azul brillante FCF, alfazurina FG, verde rápido FCF, quinizarina verde SS, naranja II, tartrazina, amarillo ocaso FCF y/o se pueden hacer fluorescentes por medio de un agente fluorescente seleccionado entre el grupo que comprende la fluoresceína y sus derivados y el verde de indocianina.

De forma ventajosa, el principio activo se podrá colorear igualmente con al menos un colorante tal como se describe anteriormente a fin de impedir la posible separación entre el principio activo y las partículas flotantes y/o las partículas perceptibles en la boca.

De forma aún más ventajosa, las partículas flotantes y/o las partículas perceptibles en la boca se adaptan a cualquier tipo de bebida.

En cuanto se introduce 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, preferentemente, durante al menos 4 horas, más preferentemente durante al menos 12 horas.

Las partículas perceptibles en la boca también pueden ser partículas flotantes. En lo que a estas respecta, son detectadas inmediatamente cuando se toma el primer trago de la bebida trampa.

Los microgránulos efervescentes

La forma farmacéutica puede comprender también 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.

De acuerdo con un primer aspecto, los microgránulos comprenden un soporte neutro (soluble, insoluble o que se ha hecho insoluble) recubierto con partículas de un agente alcalino seleccionado entre el grupo que comprende bicarbonato de sodio, carbonato de calcio y mezclas de los mismos.

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

Cuando la forma farmacéutica que contiene los microgránulos efervescentes es introducida en una bebida ácida, las partículas del agente o agentes alcalinos crean, al contacto con el ácido, una efervescencia visible a simple vista.

De acuerdo con una realización particular de la invención, 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 de treinta minutos a 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.

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

De forma preferente, los microgránulos efervescentes se pueden colorear por medio de al menos un agente colorante seleccionado entre: carmín de índigo, eritrosina, azul brillante FCF, alfazurina FG, verde rápido FCF, quinizarina verde SS, naranja II, tartrazina, amarillo ocaso FCF y/o se pueden hacer fluorescentes por medio de un agente fluorescente seleccionado entre el grupo que comprende la fluoresceína y sus derivados y el verde de indocianina.

Así, aparecerá una efervescencia y/o una efervescencia coloreada en la superficie de la bebida después de la introducción de la forma farmacéutica que contiene los microgránulos efervescentes.

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 selecciona entre el grupo que comprende: ansiolíticos, por ejemplo benzodiazepinas, hipnóticos, sedantes, analgésicos, por ejemplo de tipo opiode.

Los ansiolíticos son una clase de medicamentos psicotrópicos, seleccionados preferentemente 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, zopiclona, zaleplón, meprobamato, etifoxina y mezclas de los mismos.

5 Los opioides se seleccionan preferentemente entre alfentanilo, anileridina, butorfanol, carfentanilo, codeína, diamorfina (heroína), dextropropoxifeno, encefalinas, endorfinas, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, metadona, morfina, nalbufina, oxicodona, oximorfona, pentazocina, petidina (meperidina), propoxifeno, remifentanilo, sufentanilo, tramadol y buprenorfina, y mezclas de los mismos.

10 De acuerdo con un aspecto particular de la invención, el principio activo presente en la forma farmacéutica está en forma sólida.

De acuerdo con una realización particular, el principio activo se podrá colorear también por medio 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.

15 De acuerdo con otra realización, el principio activo se podrá incorporar en las partículas flotantes y/o en las partículas perceptibles en la boca.

20 De acuerdo con una realización particular de la invención y además de los compuestos que se han descrito anteriormente y que permiten luchar contra la sumisión química, la forma farmacéutica puede comprender también en el seno de su matriz al menos un agente colorante hidrosoluble seleccionado entre el grupo que comprende: carmín de índigo o E 132, eritrosina o E 127, azul brillante FCF, alfazurina FG, verde rápido FCF, quinizarina verde SS, naranja II, tartrazina, amarillo ocaso FCF. Los agentes colorantes hidrosolubles que se pueden usar en la invención son colorantes solubles en cualquier líquido que comprende, al menos en parte, agua y que son farmacéuticamente aceptables.

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

30 Cuando el agente colorante es carmín de índigo, se desprende inmediatamente un color azul intenso de la forma farmacéutica, coloreando, por ejemplo, la bebida de azul si se trata de una bebida incolora como el agua o la gaseosa, o de verde si se trata de una bebida amarilla como el zumo de naranja.

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

40 Bebida

En la presente solicitud se utilizará el término "bebida" para indicar bebidas frías y bebidas caliente, por ejemplo agua; agua con gas; vino (tinto, blanco, rosado); cerveza (negra, rubia); licores; destilados, tales como vodka, ron, aguardiente, tequila, whisky; cócteles; zumos de frutas, tales como zumo de naranja, zumo de uva; sodas, tales como cocacola, gaseosa; café; té. Estas bebidas se dan a título indicativo pero en ningún caso de modo limitante.

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.

50 El procedimiento de preparación

En función de la naturaleza del principio activo, este puede estar en forma de microcristales, de microgránulos o estar en suspensión e incorporado en un soporte neutro.

55 Cuando está incorporado en un soporte neutro, el principio activo se encuentra en forma de solución o suspensión en un disolvente acuoso u orgánico. También se puede añadir un agente aglutinante, un diluyente, un agente antiestático.

60 El soporte neutro puede ser cualquier excipiente químicamente y farmacéuticamente inerte, que exista en forma de partículas, o en forma cristalina o amorfa. A modo 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.

65 El principio activo se puede conformar también como microgránulos mediante un procedimiento conocido por sí mismo, tal como, por ejemplo, la extrusión-esferonización, la incorporación del principio activo en una turbina perforada, en un lecho fluidizado y otros.

Una vez obtenidos, estos microgránulos se recubren opcionalmente en una turbina o en un lecho fluidizado.

5 Los diferentes procedimientos de fabricación de los microgránulos mediante una granulación por vía seca o por vía húmeda, presentados en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16.^a Ed, 1980, Mack Publ. Co. Easton, PA, EE.UU, se pueden implementar en la presente invención.

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

10 El principio activo se combina después con al menos un agente que permite luchar contra la sumisión química y con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 De forma ventajosa la invención se adapta a cualquier forma farmacéutica, particularmente a una forma oral seleccionada entre comprimidos no recubiertos tales como los comprimidos convencionales, comprimidos para chupar, comprimidos sublinguales, comprimidos masticables, comprimidos efervescentes, comprimidos dispersables, comprimidos bucodispersables; un polvo para sobrecitos o cápsulas, películas finas.

20 Más particularmente, la invención es útil para composiciones farmacéuticas de liberación inmediata, ya que el delincuente querrá que el efecto de pérdida de la vigilancia sea el más rápido posible. No obstante, podrá ser adaptada a formas de liberación controlada.

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

25 Los excipientes farmacéuticamente aceptables usados en las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son excipientes usados convencionalmente.

A modo de ejemplo se pueden citar:

- 30 - los aglutinantes: por ejemplo, derivados de la celulosa tales como HPMC, en particular las calidades Pharmacoat® 603 y Pharmacoat® 606, o hidroxipropilcelulosa o hidroxietilcelulosa, celulosa microcristalina, derivados de la polivinilpirrolidona, en particular la calidad PVP K 30, derivados de polietilenglicol, en particular el polietilenglicol cuyo peso molecular está comprendido entre 600 y 7000, tales como el PEG4000 y el PEG6000, particularmente, y mezclas de los mismos, derivados vinílicos tales como el alcohol polivinílico;
- 35 - los diluyentes: por ejemplo, diluyentes solubles tales como lactosa, manitol, derivados de la celulosa tales como la celulosa microcristalina;
- los conservantes: por ejemplo, parabenos, antioxidantes tales como el ácido ascórbico;
- los solubilizantes: por ejemplo, poloxámeros, ciclodextrinas;
- los disgregantes: por ejemplo, crospovidona, croscarmelosa sódica;
- 40 - los edulcorantes: como aspartamo, acesulfamo potásico;
- los lubricantes: estearato de magnesio, estearil fumarato de sodio, aceite de algodón;
- los aromas: tales como aroma de menta, de limón, de cereza negra, etc.;
- los tensioactivos: sales alcalinas o alcalinotérricas de ácidos grasos, dodecil sulfato de sodio y docusato de sodio, aceites polioxietilenados, preferentemente aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado, copolímeros polioxietileno-polioxipropileno, ésteres de sorbitano polioxietilenados, derivados del aceite de ricino polioxietilenados, estearatos, preferentemente de calcio, de magnesio, de aluminio o de zinc, polisorbatos,
- 45 estearil fumaratos, preferentemente de sodio, behenato de glicerol, cloruro de benzalconio, bromuro de acetiltrimetilamonio, alcohol cetílico y mezclas de los mismos;
- los agentes de flujo (deslizantes): por ejemplo, sílice, talco, mezclas de los mismos.

50 En el contexto de la presente invención, por "comprimido bucodispersable" se entiende un "comprimido multiparticulado que se disgrega en la boca al contacto con la saliva en menos de 40 segundos". De acuerdo con una realización particular, la invención se refiere a tal comprimido, que está basado en una mezcla de excipientes y de partículas de principio activo recubierto, que presenta unas características intrínsecas de compresión. La proporción de mezcla de excipientes con respecto a las partículas de principio activo recubierto es de 0,4 a 6,

55 preferentemente de 1 a 4 partes en peso. La mezcla de excipientes comprende:

- un agente de disgregación o disgregante;
- un agente soluble diluyente con propiedades aglutinantes;
- un lubricante;
- 60 - un compuesto que permite luchar contra la sumisión química seleccionado entre el grupo que comprende agentes opacificantes, agentes fluorescentes, partículas flotantes, partículas perceptibles en la boca, microgránulos efervescentes y mezclas de los mismos;
- opcionalmente un agente permeabilizante, edulcorantes, aromas;
- y opcionalmente un agente colorante que permita luchar contra la sumisión química,

65 La proporción entre el agente de disgregación y el agente soluble con respecto a la masa de comprimido es de un 1

a un 15 %, preferentemente de un 2 a un 7 %, en peso para el primero, y de un 30 a un 90 %, preferentemente de un 40 a un 70 %, en peso para el segundo.

5 El agente soluble diluyente con propiedades aglutinantes está constituido por un poliol de menos de 13 átomos de carbono que se presenta ya sea en forma de un producto directamente compresible cuyo diámetro medio de partícula está comprendido entre 100 y 500 micrómetros, ya sea en forma de un polvo cuyo diámetro medio de partícula es inferior a 100 micrómetros, seleccionado este poliol preferentemente entre el grupo que comprende manitol, xilitol, sorbitol y maltitol, no pudiendo usar el sorbitol solo.

10 El agente de disgregación se selecciona entre el grupo que comprende en particular carboximetilcelulosa sódica reticulada, denominada en la técnica con el término croscarmelosa, crospovidona y mezclas de las mismas. Gracias a la selección 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 son conservados en envases herméticos hasta unas temperaturas de al menos 30 °C.

15 El lubricante usado preferentemente en esta mezcla de excipientes se selecciona entre el grupo que comprende estearato de magnesio, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico, polioxietilenglicol micronizado (Macrogol 6000 micronizado) y mezclas de los mismos. Se puede usar en una proporción de un 0,05 a un 2 % con respecto a la masa total del comprimido.

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

25 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.

30 En la presente invención se pueden usar los diferentes compuestos y procedimientos de fabricación de los comprimidos bucodispersables descritos en los documentos FR2785538, WO0027357, FR2679451, WO 93/01805, FR2766089, WO 00/51568, FR2790387, WO 03/039520, FR2831820.

La invención se describirá de forma más detallada a continuación, mediante ejemplos que se proporcionan únicamente a título ilustrativo.

35 Ejemplos

Ejemplo 1

40 Se preparan comprimidos bucodispersables que comprenden 10 mg de zolpidem y un agente opacificante y que presentan la siguiente composición:

constituyentes	%	mg/unidad
Granos de zolpidem	32,8	82,1
Celulosa microcristalina	9,6	23,90
Manitol	30,0	75,00
Crospovidona	5,0	12,50
Silicato de calcio	20,0	50,00
Aspartamo	1,0	2,50
Aroma	0,1	0,25
Sílice	1,0	2,50
Estearato Mg	0,5	1,25
<i>Total</i>	<i>100,0</i>	<i>250,0</i>

Los comprimidos bucodispersables se preparan del modo siguiente.

45 En primer lugar se preparan los granos de zolpidem que presentan la composición centesimal siguiente:

NPTAB 190 (180-220 µm)	56
Tartrato de zolpidem	13
Hipromelosa 603	7
HCl 1 N	2

ES 2 733 732 T3

Aquacoat ECD30	13
Hipromelosa 603	6
Citrato de trietilo	3

5 Se disuelve el tartrato de zolpidem en agua empleando HCl, después se prepara una dispersión mediante la adición de hipromelosa 603. En un lecho fluidizado 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 de enmascaramiento del sabor.

10 Los gránulos de zolpidem se mezclan después con los excipientes de compresión. Seguidamente, la mezcla pulverulenta se comprime en una prensa de comprimidos rotatoria (SVIAC PR12) dotada de punzones redondos, convexos, con una fuerza de compresión de 5 kN.

Se obtienen comprimidos de 250 mg con un diámetro de 8,5 mm que presentan las características siguientes:

15 Dureza: 38 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): 0,32 %

Los comprimidos son agradables en la boca.

20 Se introduce un comprimido en un recipiente transparente que contiene 250 ml de agua. Aparece una turbiedad en cuanto se disgrega el comprimido, tal como la ilustrada en la figura 1.

La figura 1 es una fotografía que representa un vaso de precipitados que contiene 250 ml de agua (1) y un vaso de precipitados en el que se ha introducido el comprimido preparado en este ejemplo (2).

25 Ejemplo 2

Se preparan comprimidos convencionales de zolpidem que comprenden un agente opacificante y que presentan la fórmula general siguiente:

	%	mg/unidad
Granos 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	1,0	2,50
Estearato Mg	0,5	1,25
<i>Total</i>	<i>100,0</i>	<i>250,0</i>

30 Se preparan los granos de zolpidem del mismo modo que en el ejemplo 1 anterior. Estos se mezclan después con los excipientes y la mezcla pulverulenta se comprime.

35 Un comprimido así preparado se introduce en un vaso de agua en el que se disuelve formando una turbiedad muy apreciable a simple vista.

Ejemplo 3

40 Se preparan dos tipos de comprimidos bucodispersables que comprenden partículas flotantes y que presentan la fórmula siguiente:

constituyentes	%	mg/unidad
Granos 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
Aspartamo	1,0	2,50

ES 2 733 732 T3

Aroma	0,1	0,25
Sílice	1,0	2,50
Estearato Mg	0,5	1,25
Total	100,0	250,0

Estos comprimidos se preparan como en el ejemplo 1, con la excepción de que se sustituye el silicato de calcio por partículas flotantes.

5 Para la primera serie de comprimidos (C1) las partículas flotantes se preparan del modo siguiente: Se recubren neutros NPTAB 190 (180-220 μm) con una dispersión acuosa de etilcelulosa, triacetina y talco. El factor de recubrimiento es del 30 % en masa seca y la proporción talco/polímero es de 1:2.

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

15 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 coca cola. La disgregación se produce inmediatamente y la presencia de partículas en la superficie de la coca cola se puede detectar a simple vista. Estas partículas flotantes son visibles en la superficie durante más de 3 horas.

20 Los resultados se presentan en las figuras 2 y 3 que representan, respectivamente, una fotografía de un vaso de coca cola y una fotografía de un vaso de coca cola en el que se ha introducido un comprimido C1 o un comprimido C2. Las fotografías se tomaron 5 minutos después de la introducción del comprimido. La presencia de las partículas flotantes, no obstante, se detectaba mucho más rápidamente, aproximadamente 30 segundos después de la introducción de los comprimidos.

25

Ejemplo 4

Se preparan cápsulas de morfina de liberación inmediata que comprenden partículas flotantes del modo siguiente:

30 En un lecho fluidizado GPCG1 (Glatt), se introducen neutros de azúcar SP (400-600 μm) y se pulveriza sobre ellos una dispersión acuosa de sulfato de morfina y de hipromelosa 603, a fin de obtener la composición centesimal siguiente: 43 % de neutro SP, 42 % de sulfato de morfina y 15 % de hipromelosa.

35 Se preparan de forma separada partículas flotantes de fosfato de calcio dibásico dihidratado recubiertas con palmitoestearato de glicerilo tal como se ha mencionado en el ejemplo 3.

Se introducen en cápsulas 40 mg de partículas flotantes y la cantidad necesaria de gránulos de morfina para obtener la dosis deseada de 10 mg, 20 mg o 30 mg de morfina.

40 Las dos poblaciones de partículas presentes en la cápsula no se pueden distinguir a simple vista.

Cuando el contenido de una de estas cápsulas se introduce en una bebida, las partículas flotantes se hacen inmediatamente evidentes en la superficie de la bebida.

Ejemplo 5

45

Se preparan cápsulas de sulfato de morfina como en el ejemplo anterior, aunque usando neutros con un diámetro de 250-300 μm y sustituyendo las partículas flotantes por partículas flotantes preparadas del siguiente modo: Se recubren neutros NPTAB (300-350 μm) con una dispersión acuosa de etilcelulosa, triacetina y talco. El factor de recubrimiento es del 40 % en masa seca y la proporción talco/polímero es de 1:2.

50

Se introducen en cápsulas las dos poblaciones de partículas. Las dos poblaciones de partículas no se pueden distinguir a simple vista.

55 El contenido de una cápsula se introduce en una lata de coca cola. Las partículas flotantes suben inmediatamente a la superficie de la bebida y en cuanto la persona se lleva la bebida a la boca nota la presencia de las micropartículas, signo de que se ha introducido una sustancia en la lata.

Ejemplo 6

60 Se preparan comprimidos bucodispersables que comprenden 5 mg de zolpidem y un agente fluorescente y que presentan la siguiente composición:

ES 2 733 732 T3

	%	mg/unidad
Granos de zolpidem	32,8	41,05
Celulosa microcristalina	10,0	12,50
Manitol	43,7	54,57
Crospovidona	10,0	12,50
Aspartamo	1,0	1,25
Aroma	0,1	0,13
Fluoresceína	0,4	0,50
Sílice	1,0	1,25
Estearato Mg	1,0	1,25
<i>Total</i>	<i>100,0</i>	<i>125,0</i>

Los comprimidos bucodispersables se preparan del modo siguiente.

- 5 En primer lugar se preparan los granos de zolpidem que presentan la composición centesimal siguiente:

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

- 10 Se disuelve el tartrato de zolpidem en agua empleando HCl, después se prepara una dispersión mediante la adición de hipromelosa 603. En un lecho fluidizado 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 de enmascaramiento del sabor.

- 15 Los gránulos de zolpidem se mezclan después con los excipientes de compresión. Seguidamente, la mezcla pulverulenta se comprime en una prensa de comprimidos rotatoria (SVIAC PR12) dotada de punzones redondos, convexos, con una fuerza de compresión de 5 kN.

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

- 20 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 %

Los comprimidos son agradables en la boca.

- 25 Se introduce un comprimido en un recipiente trasparente que contiene 250 ml de agua. La superficie del agua se hace fluorescente en cuanto se disgrega el comprimido.

Ejemplo 7

- 30 Se preparan comprimidos bucodispersables que comprenden 10 mg de zolpidem, partículas flotantes y un agente fluorescente y que presentan la siguiente composición:

	mg/unidad	%
Granos tartrato de zolpidem*	80,0	26,7
Avicel PH 200	30,0	10,0
Manitol SD 200	99,7	33,2
Partículas flotantes	50,0	16,7
Kollidon CL	30,0	10,0
Aspartamo	3,0	1,0

ES 2 733 732 T3

Aroma de cereza negra	0,3	0,1
Fluoresceína sódica	1,0	0,33
Syloid 244 FP	3,0	1,0
Estearato de Mg	3,0	1,0
Total	300,0	100,0

Estos comprimidos se preparan como en el ejemplo 1, con la excepción de que se sustituye el silicato de calcio por partículas flotantes y fluoresceína sódica.

- 5 Las partículas flotantes se preparan del modo siguiente: se recubren neutros NPTAB 190 (180-220 μm) con una dispersión acuosa de etilcelulosa y de Myvacet® (monoglicérido acetilado) 9-45. El factor de recubrimiento es del 30 % en masa seca y la proporción talco/polímero es del 24 %.

Los comprimidos se disgregan en menos de 15 s, y presentan una sensación agradable en la boca.

- 10 Se introduce un comprimido en un vaso de coca cola. La disgregación se produce inmediatamente y la presencia de partículas en la superficie de la coca cola se puede detectar a simple vista. Estas partículas flotantes son visibles en la superficie durante más de 3 horas.

REIVINDICACIONES

1. Método para la detección inmediata en una bebida de una forma farmacéutica introducida ilícitamente en dicha bebida, comprendiendo dicho método:

- 5 * la disolución en una bebida de una forma farmacéutica que consiste en:
- un principio activo que modifica el estado de consciencia de un paciente,
 - un agente opacificante y 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 con un polímero insoluble o mediante recubrimiento con una sustancia lipídica, y opcionalmente con un agente fluorescente,
 - al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable,

15 siendo dicha forma farmacéutica una forma farmacéutica sólida no recubierta que se presenta en forma de comprimido masticable o de comprimido bucodispersable, permitiendo dicho agente opacificante, partículas perceptibles en la boca y flotantes y, opcionalmente, dicho agente fluorescente, la modificación inmediata de las características organolépticas de la bebida en la que va a ser introducida dicha forma farmacéutica,

20 * la detección de la forma farmacéutica en dicha bebida mediante la modificación inmediata de las características organolépticas de la bebida, produciéndose dicha modificación en menos de un minuto, preferentemente en menos de 30 segundos, más preferentemente aún en menos de 15 segundos, a partir de la introducción de la forma farmacéutica en la bebida.

25 2. Método de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** el principio activo que modifica el estado de consciencia de un paciente se selecciona entre el grupo que comprende: ansiolíticos, hipnóticos, sedantes, analgésicos.

30 3. Método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, **caracterizado por que** el agente opacificante es un compuesto mineral seleccionado entre el grupo que comprende silicatos tales como el silicato de magnesio, el silicato de aluminio, el silicato de magnesio y de aluminio, el silicato de calcio, el dióxido de titanio y mezclas de los mismos.

35 4. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado por que** el agente opacificante está presente en una cantidad de al menos 15 mg, preferentemente de 15 a 100 mg, más preferentemente de 20 mg a 60 mg y, aún más preferentemente, de 25 a 40 mg.

40 5. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado por que** el agente fluorescente se selecciona entre el grupo que comprende fluoresceína y sus derivados y el verde de indocianina.

6. Método de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizado por que** el agente fluorescente está presente en una cantidad de al menos 0,1 mg, preferentemente en una cantidad de al menos 1 mg, más preferentemente de entre 0,2 y 5 mg y, aún más preferentemente, de entre 0,3 y 2 mg.

45 7. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado por que** las partículas flotantes y perceptibles en la boca están presentes en una cantidad de al menos 25 mg, preferentemente de 40 mg.

50 8. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado por que** el excipiente farmacéuticamente aceptable se selecciona entre el grupo que comprende aglutinantes, diluyentes, conservantes, solubilizantes, disgregantes, edulcorantes, lubricantes, aromas, tensioactivos, agentes de flujo y mezclas de los mismos.

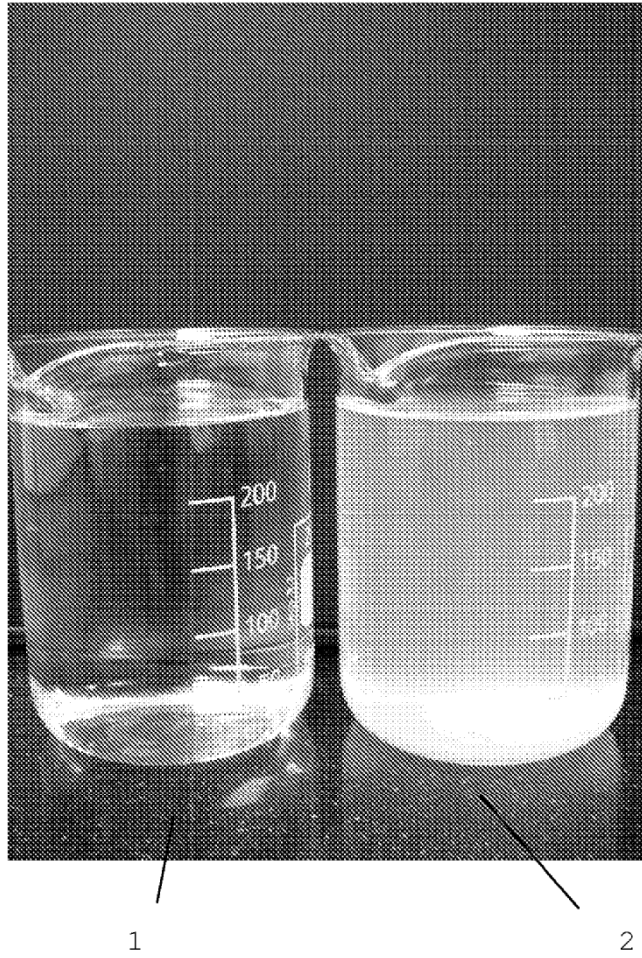


Figura 1

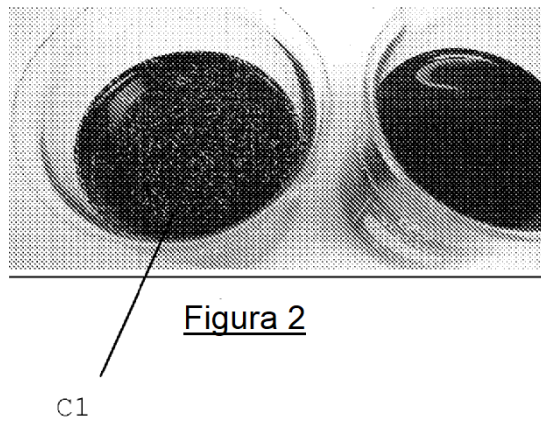


Figura 2

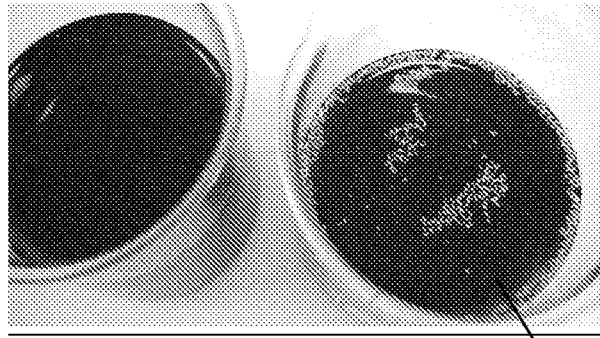


Figura 3

C2