



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 272 613**

51 Int. Cl.:  
**A61K 47/00** (2006.01)  
**A61K 36/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02015073 .6**  
86 Fecha de presentación : **05.07.2002**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1273301**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **08.01.2003**

54 Título: **Preparaciones farmacéuticas basadas en ingredientes activos susceptibles de administración ilegal.**

30 Prioridad: **06.07.2001 IT MI01A1446**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.05.2007**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.05.2007**

73 Titular/es: **ALTERGON S.A.**  
**Via Dogana Vecchia 2**  
**CH-6903 Lugano, CH**

72 Inventor/es: **Garavani, Alberto;**  
**Marchiorri, Maurizio y**  
**Di Martino, Alessandro**

74 Agente: **Álvarez López, Fernando**

**ES 2 272 613 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

Preparaciones farmacéuticas basadas en ingredientes activos susceptibles de administración ilegal.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a preparaciones farmacéuticas basadas en ingredientes activos susceptibles de administración ilegal.

10 **Técnica anterior**

Se conocen en el campo farmacéutico una pluralidad de ingredientes activos susceptibles de administración ilegal, por ejemplo, aquellos que actúan sobre el sistema nervioso central y como narcóticos. En relación con su actividad específica, dichos ingredientes activos se clasifican, por ejemplo, como agentes sedantes, hipnóticos, antipsicóticos, antidepresivos, tranquilizantes y antimuscarínicos.

Para la conveniencia de los pacientes y la simplicidad de su administración, muchos de dichos ingredientes activos se comercializan en forma de composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral, como por ejemplo, comprimidos o cápsulas, siempre que la capacidad de absorción a través del tracto gastrointestinal y la biodisponibilidad resultante del ingrediente activo formulado de este modo sean satisfactorias. De hecho, la posibilidad de modular la farmacocinética del ingrediente activo usando excipientes, recubrimientos, seleccionando los procedimientos de formulación, tales como, por ejemplo, micro y nanoencapsulación, e identificando una forma cristalina o amorfa adecuada, hace posible obtener una forma sólida de administración por la cual la mayoría de dichos ingredientes activos pueden administrarse por la vía oral.

Desafortunadamente, sin embargo, el uso de la mayoría de los ingredientes activos mencionados no es sólo terapéutico sino también abusivo o ilegal. Aparte de los usos ilegales, puede hacerse una distinción entre la autoadministración ilegal voluntaria, por ejemplo, por los drogadictos, y la administración ilegal a otras personas.

La administración ilegal a otras personas es practicada por delincuentes que explotan el efecto narcótico producido por el ingrediente activo sobre la víctima para cometer otros delitos contra ellos o para inducir la adicción a las drogas. A modo de ejemplo, según un fragmento de una noticia fechada el 27 de junio de 1998 y disponible recientemente en internet (<http://www.corpus-delicti.com>), la burundanga, una forma muy potente de escopolamina, tiene un dudoso éxito en el ámbito criminal. Usado durante décadas en Colombia por la población nativa en rituales tribales, se ha notificado que incluso dosis muy pequeñas de la droga causan un comportamiento “sumiso” en la víctima, mientras que dosis mayores provocan inconsciencia instantánea seguida de amnesia completa.

Mientras que los potentes efectos hipnóticos y amnésicos de la escopolamina han sido explotados durante bastante tiempo, por ejemplo, en California, por delincuentes para drogar y robar a sus víctimas, el reciente descenso de crímenes puede atribuirse principalmente a la menor disponibilidad de preparaciones que contienen escopolamina en el mercado negro, ya que otros ingredientes activos menos peligrosos han desplazado a ésta para usos médicos legítimos. En cualquier caso, el problema de la administración ilegal se ha hecho cada vez más grave, como se comprueba por el hecho de que el uso ilegal de la burundanga es responsable de más de la mitad de los casos de admisiones en los servicios de urgencias y de los más de 500 delitos notificados mensualmente exclusivamente en Colombia.

Según noticias recientes, ha habido un abuso creciente (aunque en menor grado) de otro ingrediente activo, es decir flunitrazepam.

Aunque algunas preparaciones farmacéuticas producidas y comercializadas por la industria requieren prescripción médica y supervisión médica durante su administración, a menudo están disponibles a través de vías delictivas y, adicionalmente a los extractos naturales de origen dudoso, constituyen una fuente principal de ingredientes activos que actúan sobre el sistema nervioso central y como narcóticos para uso ilegal.

En la práctica, mientras que algunos tipos de preparaciones farmacéuticas a escala comercial son adecuadas para la autoadministración voluntaria abusiva, su administración ilegal a otras personas está principalmente limitada a la administración “oculta”, es decir, sin el conocimiento de la víctima. En especial, los fármacos para administración ilegal están principalmente en forma oral, a menudo sólida, y se introducen a menudo a altas dosis, en bebidas o en alimentos.

La administración ilegal también parece ser un problema en el mundo del deporte profesional. En especial, tras la introducción de controles contra el dopaje cada vez más sensibles y rigurosos, un número creciente de deportistas proporcionan evidencias de haber sido tratados (sin su conocimiento) con agentes anabólicos y similares, adecuados para potenciar su rendimiento deportivo y/o aumentar el tamaño de sus músculos.

Incluso si la administración abusiva o ilegal de fármacos comerciales está más allá del control de la industria farmacéutica, cualquier abuso de este tipo es claramente un serio problema ético para los fabricantes. Por tanto, se tiene una profunda necesidad de preparaciones farmacéuticas orales no apropiadas para la administración ilegal.

## Resumen

El objetivo anterior y otros objetivos (que surgirán mejor a partir de la siguiente descripción) se ven cumplidos por una formulación farmacéutica para tomar por vía oral, en forma de una cápsula blanda según la reivindicación 1, que incluye un ingrediente activo susceptible de administración ilegal y un marcador organoléptico farmacéuticamente aceptable, especialmente evidente por su olor, sabor o color o por su escasa miscibilidad con la comida.

## Descripción detallada de la invención

La administración ilegal de ingredientes activos a otras personas es un delito grave.

Desafortunadamente, hay muchos ingredientes activos susceptibles de administración ilegal; de hecho, los efectos que producen en las víctimas proporcionan ventajas delictivas a quienes los suministran. A modo de ejemplo, se hace mención de las sustancias que actúan sobre el sistema nervioso central y/o como narcóticos, los agentes anabólicos y similares. En cualquier caso, la presente invención se refiere a todos los ingredientes activos susceptibles de administración ilegal.

La administración ilegal de sustancias que actúan sobre el sistema nervioso y/o como narcóticos es practicada por delinquentes para “drogar” o incluso envenenar a las víctimas causándoles de este modo la pérdida de consciencia, así como por traficantes de droga para inducir a la adición a posibles “clientes”. A modo de ejemplo, en el caso de delitos de este tipo cometidos entre allegados, el delincuente a veces disfruta de la confianza de la víctima.

Con respecto a la administración ilegal de agentes anabólicos o similares, el delincuente y la víctima están siempre unidos por una relación de sólida confianza, que puede ser explotada de forma negativa por el delincuente para manipular alimentos.

En los dos casos mencionados anteriormente, las formas farmacéuticas para administración oral obtenidas de forma ilegal se mezclan con comida o bebidas. En especial, las formas sólidas, tales como comprimidos, se trituran y disuelven en las bebidas o se mezclan con la comida, mientras que las cápsulas (que incluyen un líquido o un sólido) se vacían y su contenido se mezcla con comida o bebidas. Tras dicho tratamiento, el fármaco añadido a la comida o a las bebidas, incluso en cantidades considerables, no puede ser percibido por la víctima. Esto es especialmente cierto cuando el fármaco se mezcla, por ejemplo, con una bebida con un sabor fuerte o de cualquier forma poco común (por ejemplo, una mezcla alcohólica dada a una víctima joven) y cuando se bebe en un lugar poco iluminado, por ejemplo, una discoteca. Por tanto, la víctima que sigue estando desprevenida, ingiere el fármaco y no nota nada sospechoso en la comida manipulada de este modo.

Para prevenir esta manipulación de la comida, la presente invención proporciona un producto farmacéutico para administración oral que contiene, además del ingrediente activo susceptible de administración ilegal, una o más sustancias que tienen propiedades organolépticas evidentes en suspensión o solución acuosa, oleosa o alcohólica. Dichas sustancias, los denominados marcadores organolépticos, que hacen imposible la administración ilegal a las víctimas, deberán ser perfectamente comestibles e inocuas a las concentraciones propuestas y no deben percibirse con el uso correcto del fármaco. En especial, los marcadores organolépticos, además de ser farmacéuticamente aceptables, deben incorporarse a la preparación farmacéutica oral de modo que sean perceptibles sólo tras la mezcla ilegal con comida y bebidas.

Entre los ingredientes activos susceptibles de administración ilegal, los que actúan sobre el sistema nervioso y como narcóticos representan, sin duda, la mayoría de los abusos, mientras que parece que agentes anabólicos o similares constituyen un “mercado” a pequeña escala pero en crecimiento.

Con respecto a los ingredientes activos que actúan sobre el sistema nervioso y como narcóticos, la presente invención se refiere a todas las sustancias del tipo susceptible de uso ilegal, si hay alguno. En especial, la presente invención se refiere a sustancias sedantes, hipnóticas, antipsicóticas, antidepressivas, tranquilizantes y antimuscarínicas, en especial todas sustancias depresoras del sistema nervioso central. A modo de ejemplo, sin limitación, la presente invención se refiere a la siguiente lista abierta de ingredientes activos y combinaciones de los mismos: abecarnil, acamprosato cálcico, acepromazina (+maleato), aceprometazina, maleato de acetofenazina, hidrato de cloral de acetilglicinamida, mesilato de adinazolam, alobarbitona, aldipem, alprazolam, amisulprida, amilobarbitona (+sódica), aprobarbital, azaperona, barbitona (+sódica), benperidol, bentazepam, brallobarbitol, bromazepam, bromisoval, bromperidol (+decanoato), brotizolam, clorhidrato de buspirona, butalbital, butobarbitona, bromolactobionato cálcico, camazepam, clorhidrato de captodiamio, carbromal, clorhidrato de carpipramina, hidrato de cloral betaína, hidrato de cloral, cloralosa, clordiazepóxido (+clorhidrato), clorhexadol, clormetiazol (+edisilato), clormezanona, clorhidrato de clorproetazina, clorpromazina (+embonato y clorhidrato), clorprotixeno (+clorhidrato y mesilato), cinolazepam, clobazam, clorhidrato de clocapramina, ácido de clorazepin (+ sales de potasio), clotiapina, clotiazepam, cloxazolam, clozapina, ciamemazina, ciclobarbitona (+cálcica), delorazepam, clorhidrato de detomidina, dexmedetomidina, diazepam, dicloralfenazona, difebarbamato, droperidol, eltoprazina, clorhidrato de enciprazina, estazolam, etclorvinol, loflazepato de etilo, clorhidrato de etifoxina, etizolam, etodroxina, febarbamato, fluanisona, fludiazepam, flunitrazepam, decanoato de flupentixol (+clorhidrato), decanoato de flufenazina (+enantato y clorhidrato), flurazepam (+monoclorhidrato y diclorhidrato), fluspirileno, clorhidrato de gepirona, glutetimida, halazepam, haloperidol, haloxazolam, hexapropimato, hexobarbitona (+sódica), clorhidrato de homofenazina, ibomal, clorhidrato de ipsapirona, ketazolam, mesilato de loprazolam, lo-

## ES 2 272 613 T3

razepam, lormetazepam, loxapina, bromhidrato de aspartato de magnesio, medazepam, clorhidrato de medetomidina, clorhidrato de melperona, mefenoxalona, meprobamato, besilato de mesoridazina, clorhidrato de metaclazepam, meta-cualona, metotrimetoprima, metilpentinol, mexazolam, midazolam (+maleato), clorhidrato de molindona, clorhidrato de moperona, mosapramina, nemonaprida, nimetazepam, nitrazepam, nordazepam, olanzapina, oxazepam, oxazolam, oxipertina, paraldehído, penfluridol, pentobarbitona (+ cálcica y sódica), dimalonato de perazina, periciazina, perfe-nazina (+decanoato y enantato), fenprobamato, pimozida, pinazepam, clorhidrato de pipamperona, pipotiazina, praze-pam, proclorperazina (+edisilato, maleato y mesilato), bromuro de prononio, embonato de promazina, clorhidrato de protipendilo, proxibarbal, piritildiona, quazepam, fumarato de quetiapina, quinalbarbitona (+sódica), racloprida, clor-hidrato de remoxiprida, risperidona, ritanserina, romifidina, secbutobarbitona (+sódica), sertindol, sulpirida, clorhidra-to de sultoprida, suriclona, citrato de tandospirona, temazepam, tetrabenazina, tetrazepam, mesilato de tioproperazina, tioridazina, tiotixeno (+clorhidrato), clorhidrato de tiaprida, timiperona, tofisopam, triazolam, triclofos sódico, clor-hidrato de trifluoperazina, trifluoperidol (+clorhidrato), valnoctamida, veraliprida, vinilbitona, zaleplón, ziprasidona, clorhidrato de zolazepam, tartrato de zolpidem, zopiclona, zotepina, zuclopentixol (+acetato, decanoato, clorhidrato), atropina (+metobromuro, metonitrato y sulfato), belladona, clorhidrato de benzhexol, mesilato de benzotropina, bipe-riden, clorhidrato de bomaprina, bromuro de butropio, metioduro de buzepida, bromuro de cimetropro, bromuro de clidinio, clorhidrato de ciclodrina, clorhidrato de ciclopentolato, darifenacina, clorhidrato de desetimida, clorhidrato de diclomina, clorhidrato de dietazina, clorhidrato de difemerina, clorhidrato de dihexiverina, dimevamida, metilsulfato de difemanilo, clorhidrato de drofenina, bromuro de emepronio (+carragenato), clorhidrato de etopropacina, clorhi-drato de eucatropina, bromuro de fentonio, clorhidrato de flavoxato, bromuro de flutropio, bromuro de glicopirronio, homatropina (+clorhidrato y metobromuro), hioscina (+butilbromuro, bromhidrato, metobromuro y metonitrato), hios-ciamina, hiosciammo, yoduro de isopropamida, citrato de mecloxamina, bromuro de mepenzolato, bromuro de metante-linio, clorhidrato de metixeno, bromuro de metilbenacticio, metilbromuro de octatropina, citrato de orfenadrina (+clor-hidrato), clorhidrato de oxibutinina, clorhidrato de oxifenclimina, bromuro de oxifenonio, bromuro de pentienato, clorhidrato de fenamazida, bromuro de pipenzolato, clorhidrato de piperidolato, etobromuro de pipetanato, clorhidra-to de pirenzepina, metilsulfato de poldina, bromuro de pirifinio, clorhidrato de prociclidina, bromuro de propantelina, clorhidrato de propiverina, estramonio, telenzepina, clorhidrato de terodilina, yoduro de tiemonio, bromuro de time-pidio, tartrato de tolterodina, cloruro de tridihexetilo, clorhidrato de tropatepina, tropicamida, clorhidrato de bencilato de tropina, bromuro de valetamato, bromuro de xenitropio, zamifenacina, amesergida, clorhidrato de amineptina, ami-triptilina, amoxapina, befloxacina, clorhidrato de benacticina, brofaromina, clorhidrato de bupropion, clorhidrato de butriptilina, bromhidrato de citalopram, clorhidrato de clomipramina, clorhidrato de clogilina, clorhidrato de deme-xiptilina, clorhidrato de desipramina, clorhidrato de dibencepina, clorhidrato de dotiepina, clorhidrato de doxepina, clorhidrato de duloxetina, clorhidrato de etoperidona, femoxetina, clorhidrato de fluoxetina, maleato de fluvoxamina, imipramina, clorhidrato de iprindol, fosfato de iproniazida, isocarboxazida, carbonato de litio (+citrato), clorhidrato de lofepramina, clorhidrato de maprotilina, medifoxamina, clorhidrato de melitraceno, fumarato de metapramina, clor-hidrato de mianserina, milnacipran, clorhidrato de minaprina, mirtazapina, moclobemida, clorhidrato de nefazodona, nialamida, maleato de nomifensina, clorhidrato de nortriptilina, clorhidrato de opipramol, clorhidrato de oxaflozan, clorhidrato de oxaprotilina, oxitriptan, clorhidrato de paroxetina, sulfato de fenelcina, pirlindol, pivagabina, clorhidra-to de protriptilina, quinupramina, reboxetina, cloruro de rubidio, clorhidrato de sertralina, tianeptina sódica, sulfato de tranilcipromina, clorhidrato de trazodona, trimipramina (+maleato), triptófano, clorhidrato de venlafaxina, clorhidrato de viloxacina, vicualina, clorhidrato de zimeldina, acetato de alfadolona, alfaxalona, eltanolona, etomidato, clorhidra-to de ketamina, metohexitona, propanidida, propofol, oxibato sódico, tiamilal sódico, tiopentona sódica, clorhidrato de tiletamina, y otros, identificados, por ejemplo, en Martindale's Complete Drug Reference, Pharmaceutical Press, 1999.

En lo que respecta a los ingredientes activos con actividad anabolizante o similar, la presente invención se re-fiere a todas las sustancias susceptibles de uso ilegal, en caso de haberlas. En especial, la presente invención con-templa las sustancias adecuadas para potenciar el rendimiento de deportistas y/o aumentar el tamaño de sus mús-culos, por ejemplo, esteroides anabolizantes. A modo de ejemplo, sin limitación, la presente invención se refiere a los siguientes ingredientes activos y combinaciones de los mismos: testosterona, acetato de clostebol, propionato de drostanolona, estrapronicato, etilestrenol, fluoximesterona, formebolona, mepitiostano, mesterolona, metandienona, acetato de metenolona, metiltestosterona, nandrolona (+ciclohexilpropionato, decanoato, laurato, fenilpropionato, sul-fato sódico y undecanoato), noretandrolona, cipionato de oxabolona, oxandrolona, oximetolona, estanozolol y acetato de trenbolona y otros, identificados, por ejemplo, en Martindale's Complete Drug Reference, Pharmaceutical Press, 1999.

En lo que respecta a marcadores organolépticos, la presente invención contempla el uso de una o más sustancias que, a pesar de su aceptabilidad farmacéutica, son especialmente evidentes debido a su olor, sabor o color o a su escasa miscibilidad con la comida. Los marcadores organolépticos preferidos según la presente invención se seleccionan en-tre los grupos compuestos por agentes aromatizantes hidrófilos, agentes aromatizantes hidrófobos, agentes colorantes hidrófilos, agentes colorantes hidrófobos, odorizantes, sabores y aromas (hidrófobos e hidrófilos) y aceites farmacéu-ticamente aceptables. A modo de ejemplo, sin limitación, la presente invención se refiere a los siguientes marcadores organolépticos y combinaciones de los mismos:

ES 2 272 613 T3

|   |   |
|---|---|
| <p>5 <u>Ajo (<i>Allium sativum</i> [Liliaceae])</u></p>   | <p>Como extracto o uno o más de sus constituyentes:</p>   |
|   | <p>- Aliina<br/>- Alicina<br/>- Sulfuro de dialilo<br/>- Ajoeno</p>   |
| <p>15 <u>Extracto de aloe vera (<i>Aloe</i></u><br/> <p>20 <u><i>barbadensis</i> = <i>Aloe vera</i>. <i>Aloe</i></u><br/> <p>25 <u><i>capensis</i>, <i>Aloe ferox</i> [Liliaceae])</u><br/> <p><u>Sulfato/clorhidrato/bromhidrato de</u><br/> <p>30 <u>quinina (<i>Cinchona</i> [Rubiaceae])</u><br/> <p>Chile picante</p> </p></p></p></p></p> | <p>Como extracto o uno o más de sus componentes o extracto de quina por sí mismo puro</p> <p>como extracto o componentes del mismo, en especial capsicina</p>               |
| <p>35 <u>Agentes colorantes naturales:</u></p>  | <p>E100, E101, E140,<br/>E160, E160a, E160b,<br/>E160c, E160d, E160e,<br/>E160f, E161, E161a,<br/>E161b, E161c, E161d,<br/>E161e, E161f, E161g,<br/>E162, E163, azafrán</p> |
| <p>45 <u>Diversos agentes colorantes:</u></p>   | <p>E104, E110, E120,<br/>E122, E123, E124,<br/>E127, E131, E132,<br/>E141, E142, E150,<br/>E151, E153</p>   |

55 Ejemplos de aceites farmacéuticamente aceptables son el aceite de soja, aceite de palma refinado, aceite de coco hidrogenado, aceite de ricino y aceite de hígado de bacalao; mientras que los marcadores organolépticos adicionales escasamente miscibles con comida y bebidas incluyen grasas y ceras farmacéuticamente aceptables.

60 Especialmente preferidos son todos los marcadores organolépticos percibidos como “extraños” por la víctima ya que son combinaciones de olor/color/sabor inusuales, como por ejemplo, ajo/amarillo/amargo o queso/violeta/picante. En lo que respecta a las formulaciones farmacéuticas para administración oral, la presente invención contempla cápsulas blandas.

65 Dentro del alcance de la presente invención, la expresión “cápsula blanda” designa (independientemente de la cantidad de plastificante presente en la cubierta) a todas las cápsulas herméticas, es decir, adecuadas para incluir fase líquidas, incluso si no están microencapsuladas.

## ES 2 272 613 T3

Según las realizaciones de la presente invención, se incorporan uno o más de los marcadores organolépticos mencionados dentro de cápsulas blandas. En especial, los marcadores usados son por ejemplo, agentes aromatizantes hidrófilos con un sabor especialmente amargo, desagradable o picante, combinado preferiblemente con agentes colorantes hidrófilos con un color especialmente fuerte o brillante poco común para los alimentos, por ejemplo, verde, amarillo, rojo, violeta.

Un marcador organoléptico adicional que puede incorporarse a las preparaciones farmacéuticas según la presente invención está compuesto por odorizantes y aromas desagradables, capaces de alterar el olor. Son especialmente preferidos los odorizantes que producen un olor desagradable especialmente en presencia de alcohol.

Un marcador organoléptico que se incorpora a las preparaciones farmacéuticas según el presente documento está compuesto por sustancias que son escasamente miscibles con los alimentos, especialmente no miscibles con bebidas alcohólicas no muy fuertes. Dichos marcadores organolépticos dificultan las mezclas de los fármacos con los alimentos puesto que provocan la formación de sistemas bifásicos percibidos fácilmente por la víctima. Un ejemplo de marcador organoléptico que difícilmente puede mezclarse con alimentos puede estar compuesto por una grasa, en especial una sustancia lipídica.

Por tanto, se obtiene una cápsula blanda que -tras moler y especialmente tras mezclar con comida o bebidas- mediante la liberación de los marcadores organolépticos presentes en ella produce una mezcla que es prácticamente no comestible debido a su sabor desagradable; o que, en cualquier caso indica a la víctima, por su sabor u olor, o por su color o apariencia poco común, que la mezcla ha sido manipulada. Especialmente cuando la manipulación de la comida o de las bebidas con las formulaciones farmacéuticas de la invención da lugar a la producción de un olor desagradable, el delincuente puede incluso desistir de ofrecer dicha mezcla a la víctima. Además, el olor y/o sabor desagradables pueden, dentro de ciertos límites, actuar como elementos disuasorios para la autoadministración abusiva, especialmente cuando -como a menudo es el caso- un drogadicto o un suicida potencial desea facilitar o acelerar la autoadministración de un fármaco en dosis muy altas, usando como vehículo una bebida.

Según las realizaciones preferidas de la invención, se incluyen en una cápsula blanda uno o más marcadores organolépticos como se describe anteriormente, junto con el ingrediente activo susceptible de administración ilegal y el marcador organoléptico adicional, especialmente evidente por su escasa miscibilidad con los alimentos. Este último marcador está compuesto por un aceite farmacéuticamente aceptable y comestible, tal como por ejemplo aceite de ricino o aceite de hígado de bacalao. De hecho, debido a la presencia de una fracción oleosa, dichas formulaciones farmacéuticas, para ser administradas por vía oral, requieren del uso de una cápsula blanda. En la práctica, la fracción oleosa, que puede formar manchas en la superficie de una bebida alcohólica no muy fuerte, puede actuar como una "boya" flotante que advierte a la posible víctima de la manipulación ilegal.

De forma notable, dichas realizaciones preferidas de la invención pueden aplicarse de forma ventajosa no sólo cuando la forma de administración según la técnica anterior esté ya compuesta por una cápsula dura o blanda, sino siempre que la forma convencional de administración esté compuesta por un comprimido, pastilla o jarabe, etc.

En especial, las cápsulas blandas según la invención, que incluyen un ingrediente activo susceptible de administración ilegal y un marcador organoléptico no miscible con bebidas alcohólicas no muy fuertes, también pueden contener una combinación de otros marcadores organolépticos hidrófilos e hidrófobos.

Según una primera realización especialmente preferida de la presente invención, se proporcionan cápsulas blandas que incluyen una suspensión oleosa que comprende un ingrediente activo liposoluble disuelto en el aceite, al menos un primer marcador organoléptico liposoluble y al menos un segundo marcador organoléptico hidrosoluble suspendido en éste.

Por tanto, en el caso de ingredientes activos liposolubles (o en cualquier caso ligeramente hidrosolubles) susceptibles de administración ilegal, como por ejemplo, clorpromazina, etclorvinol, flunitrazepam o algunos esteroides anabolizantes, la cápsula blanda según una realización especialmente preferida de la presente invención incluye un aceite en el que se han disuelto el ingrediente activo, un primer agente colorante y, preferiblemente, un primer agente aromatizantes hidrófobo. Además, se han suspendido en el aceite incluido en la cápsula blanda un segundo agente colorante hidrófilo con muy alto poder de coloración, por ejemplo, azafrán, y preferiblemente un segundo agente odorizante y/o aromatizante hidrófilo.

Por tanto, el ingrediente activo lipófilo está completamente protegido de la administración ilegal porque:

- los contenidos de la cápsula blanda, una vez aspirados con una jeringa, no se mezclan con las bebidas, con la excepción de bebidas alcohólicas fuertes;

- en especial, cuando el contenido farmacéutico oleoso de la cápsula entra en contacto con una bebida alcohólica no muy fuerte, se forma una mancha de aceite coloreada con sabor desagradable (originado a partir de los primeros marcadores organolépticos hidrófobos) en la superficie de la bebida;

- además, cuando se trata de mezclar el sistema bifásico resultante, la fase oleosa libera en la bebida el segundo agente colorante hidrófilo (por ejemplo, azafrán) y, opcionalmente, el segundo agente odorizante y aromatizante; Como

## ES 2 272 613 T3

resultado del intento de manipulación ilegal, la bebida se vuelve imbebible, incluso después de retirar la desagradable fase oleosa (y el ingrediente activo);

5 - por el contrario, en el caso de bebidas alcohólicas fuertes, a pesar de la probable extracción del ingrediente activo de la fase oleosa y de la solubilidad al menos parcial de la fase oleosa en bebidas fuertes, los marcadores organolépticos hidrófilos e hidrófobos, usados conjuntamente, hacen que la bebida alcohólica fuerte manipulada sepa desagradable, incluso sin la formación del sistema bifásico;

10 - además, por medio de los contenidos en marcadores organolépticos de naturaleza hidrófila e hidrófoba, también la mezcla de la fase oleosa incluida en la cápsula con los alimentos sólidos estropea de forma irreversible el sabor de la comida.

15 Según otra realización particularmente preferida de la presente invención, se proporcionan cápsulas blandas que incluyen una suspensión oleosa que incluyen un ingrediente activo hidrosoluble suspendido en el aceite, al menos un primer marcador organoléptico hidrosoluble y al menos un segundo marcador organoléptico liposoluble disuelto en el aceite.

20 De hecho, las formulaciones en forma de cápsulas blandas, que incluyen marcadores organolépticos, escasamente miscibles con los alimentos, son igualmente adecuadas para ingredientes activos hidrosoluble (o fundamentalmente hidrosoluble) susceptibles de administración ilegal, tales como por ejemplo, barbituratos, escopolamina, hioscina o diversas sales de adición o profármacos de ingredientes activos. En este caso, la cápsula blanda según la presente realización preferida de la invención incluye un aceite en el que se han suspendido el ingrediente activo hidrófilo y un primer agente colorante hidrófilo con un poder de tinción muy alto, por ejemplo, azafrán, y preferiblemente, un agente odorizante y/o aromatizante hidrófilo. El aceite incluye un segundo agente colorante hidrófobo y, preferiblemente, un

25 segundo agente aromatizante hidrófobo, estando ambos disueltos en el mismo.

30 Como en el caso descrito anteriormente y a pesar de la muy baja extracción (tras la mezcla ilegal) del ingrediente activo a partir de la suspensión oleosa por cualquier bebida (independientemente de su contenido en alcohol), la bebida final (también después de retirar la fase oleosa agotada) queda siempre modificada de forma perceptible mediante al menos algún marcador organoléptico (en especial el hidrófilo y, en el caso de bebidas alcohólicas fuertes, también el lipófilo) contenido en la composición farmacéutica especialmente preferida de la invención. Obviamente, esto también se mantiene para la mezcla con alimentos sólidos.

### 35 Parte experimental

#### Ejemplos

40 Las tablas siguientes, dadas a modo de ilustración, muestran algunas formulaciones líquidas o semilíquidas, usadas en cápsulas blandas según la presente invención:

Contenidos de cápsulas blandas que incluyen marcadores organolépticos oleosos:

| Ejemplo 1                   | Ejemplo 2                   |
|-----------------------------|-----------------------------|
| Flunitrazepam               | Escopolamina (o hioscina)   |
| Aceite de soja              | Aceite de soja              |
| Aceite de palma refinado    | Aceite de palma refinado    |
| Aceite de coco hidrogenado  | Aceite de coco hidrogenado  |
| 50 Cera amarilla de abeja   | Cera amarilla de abeja      |
| Aceite de ajo (liposoluble) | Aceite de ajo (liposoluble) |
| Azafrán (hidrosoluble)      | Azafrán (hidrosoluble)      |
| Lecitina                    | Lecitina                    |
| 55 Gelatina                 | Gelatina                    |
| Glicerol                    | Glicerol                    |

60

65

## REIVINDICACIONES

1. Formulación farmacéutica para la administración oral en forma de una cápsula blanda que incluye un principio activo hidrosoluble o liposoluble susceptible de administración ilegal y al menos un marcador organoléptico farmacéu-  
 5 ticamente aceptable seleccionado independientemente entre una o más sustancias pertenecientes al grupo constituido por un agente aromatizante hidrófilo, un agente aromatizante hidrófobo, un agente colorante hidrófilo, un agente colorante hidrófobo y un odorizante, en la que dicha formulación farmacéutica contiene una suspensión o solución oleosa que comprende el principio activo disuelto o suspendido en el aceite, al menos un primer marcador organoléptico hidrosoluble suspendido en el aceite, al menos un segundo marcador organoléptico  
 10 liposoluble disuelto en el aceite.

2. La formulación farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el principio activo se selecciona entre el grupo constituido por una sustancia que actúa sobre el sistema nervioso central y/o como un narcótico y de una sustancia con actividad anabolizante o similar.

3. La formulación farmacéutica según la reivindicación 2, en la que el principio activo que actúa sobre el sistema nervioso central y/o como un narcótico se selecciona entre el grupo constituido por agentes sedantes, hipnóticos, antipsicóticos, antidepressivos, tranquilizantes y antimuscarínicos.

4. La formulación farmacéutica según la reivindicación 3, en la que el ingrediente activo que actúa sobre el sistema nervioso central y/o como un narcótico se selecciona entre el grupo constituido por abecarnil, acamprosato cálcico, acepromazina (+maleato), aceprometazina, maleato de acetofenazina, hidrato de cloral de acetilglicinamida, mesilato de adinazolam, alobarbitona, aldipem, alprazolam, amisulprida, amilobarbitona (+sódica), aprobarbital, azaperona, barbitona (+sódica), benperidol, bentazepam, brallobarbitol, bromazepam, bromisoval, bromperidol (+decanoato), brotizolam, clorhidrato de buspirona, butalbital, butobarbitona, bromolactobionato cálcico, camazepam, clorhidrato de captodiam, carbromal, clorhidrato de carpipramina, hidrato de cloral betaína, hidrato de cloral, cloralosa, clordiazepóxido (+clorhidrato), clorhexadol, clormetiazol (+edisilato), clormezanona, clorhidrato de clorproetazina, clorpromazina (+ embonato y clorhidrato), clorprotixeno (+clorhidrato y mesilato), cinolazepam, clobazam, clorhidrato de clozapamina, ácido de clorazepin (+ sales de potasio), clotiapina, clotiazepam, cloxazolam, clozapina, ciamemazina, ciclobarbitona (+cálcica), delorazepam, clorhidrato de detomidina, dexmedetomidina, diazepam, diclo-  
 30 ralfenazona, difebarbamato, droperidol, eltoprazina, clorhidrato de enciprazina, estazolam, etclorvinol, loflazepato de etilo, clorhidrato de etifoxina, etizolam, etodroxina, febarbamato, fluanisona, fludiazepam, flunitrazepam, decanoato de flupentixol (+clorhidrato), decanoato de flufenazina (+enantato y clorhidrato), flurazepam (+monoclorhidrato y diclorhidrato), fluspirileno, clorhidrato de gepirona, glutetimida, halazepam, haloperidol, haloxazolam, hexapropimato, hexobarbitona (+sódica), clorhidrato de homofenazina, ibomal, clorhidrato de ipsapirona, ketazolam, mesilato de loprazolam, lorazepam, lormetazepam, loxapina, bromhidrato de aspartato de magnesio, medazepam, clorhidrato de medetomidina, clorhidrato de melperona, mefenoxalona, meprobamato, besilato de mesoridazina, clorhidrato de metaclazepam, metacualona, metotrimetoprima, metilpentinol, mexazolam, midazolam (+maleato), clorhidrato de molindona, clorhidrato de moperona, mosapramina, nemonaprida, nimetazepam, nitrazepam, nordazepam, olanzapina, oxazepam, oxazolam, oxipertina, paraldehído, paralipidol, pentobarbitona (+ cálcica y sódica), dimalonato de perazina, periciazina, perfenazina (+decanoato y enantato), fenprobamato, pimozida, pinazepam, clorhidrato de pipamperona, pipotiazina, prazepam, proclorperazina (+edisilato, maleato y mesilato), bromuro de prilonio, embonato de promazina, clorhidrato de protipendilo, proxibarbal, piritildiona, quazepam, fumarato de quetiapina, quinalbarbitona (+sódica), racloprida, clorhidrato de remoxiprida, risperidona, ritanserina, romifidina, secbutobarbitona (+sódica),  
 45 sertindol, sulpirida, clorhidrato de sultoprida, suriclona, citrato de tandospirona, temazepam, tetrabenazina, tetrazepam, mesilato de tioproperazina, tioridazina, tiotixeno (+clorhidrato), clorhidrato de tiaprida, timiperona, tofisopam, triazolam, triclofos sódico, clorhidrato de trifluoperazina, trifluoperidol (+clorhidrato), valnoctamida, veraliprida, vinilbitona, zaleplón, ziprasidona, clorhidrato de zolazepam, tartrato de zolpidem, zopiclona, zotepina, zuclopentixol (+acetato, decanoato, clorhidrato), atropina (+metobromuro, metonitrato y sulfato), belladona, clorhidrato de benzhexol, mesilato de bencitropina, biperiden, clorhidrato de bomaprina, bromuro de butropio, metiduro de buzepida, bromuro de cimetropro, bromuro de clidinio, clorhidrato de ciclodrina, clorhidrato de ciclopentolato, darifenacina, clorhidrato de desetimida, clorhidrato de diclomina, clorhidrato de dietazina, clorhidrato de difemerina, clorhidrato de dihexiverina, dimevamida, metilsulfato de difemanilo, clorhidrato de drofenina, bromuro de emepronio (+carragenato), clorhidrato de etopropacina, clorhidrato de eucatropina, bromuro de fentonio, clorhidrato de flavoxato, bromuro de flutropio, bromuro de glicopirronio, homatropina (+clorhidrato y metobromuro, hioscina (+butilbromuro, bromhidrato, metobromuro y metonitrato), hiosciamina, hiosciamo, yoduro de isopropamida, citrato de meclocamina, bromuro de mepenzolato, bromuro de metantelinio, clorhidrato de metixeno, bromuro de metilbenacticio, metilbromuro de octatropina, citrato de orfenadrina (+clorhidrato), clorhidrato de oxibutinina, clorhidrato de oxifenciclimina, bromuro de oxifenonio, bromuro de pentienato, clorhidrato de fenamazida, bromuro de pipenzolato, clorhidrato de piperidolato, etobromuro de pipetanato, clorhidrato de pirenzepina, metilsulfato de poldina, bromuro de pirifinio, clorhidrato de prociclidina, bromuro de propantelina, clorhidrato de propiverina, estramonio, telenzepina, clorhidrato de terodilina, yoduro de tiemonio, bromuro de timepidio, tartrato de tolterodina, cloruro de tridihexetilo, clorhidrato de tropatepina, tropicamida, clorhidrato de bencilato de tropina, bromuro de valetamato, bromuro de xenitropio, zamifenacina, amersergida, clorhidrato de amineptina, amitriptilina, amoxapina, befloxtatona, clorhidrato de benacticina, brofaromina, clorhidrato de bupropion, clorhidrato de butriptilina, bromhidrato de citalopram, clorhidrato de clomipramina, clorhidrato de clorgilina, clorhidrato de demexiptilina, clorhidrato de desipramina, clorhidrato de dibencepina, clorhidrato de dotiepina, clorhidrato de doxepina, clorhidrato de duloxetina, clorhidrato de etoperidona, femoxetina, clorhidrato de fluoxetina, maleato de fluvoxamina, imipramina, clorhidrato de iprindol, fosfato de iproniazida, isocarboxazida,

## ES 2 272 613 T3

carbonato de litio (+citrate), clorhidrato de lofepramina, clorhidrato de maprotilina, medifoxamina, clorhidrato de melitraceno, fumarato de metapramina, clorhidrato de mianserina, milnacipran, clorhidrato de minaprina, mirtazapina, moclobemida, clorhidrato de nefazodona, nialamida, maleato de nomifensina, clorhidrato de nortriptilina, clorhidrato de opipramol, clorhidrato de oxaflazan, clorhidrato de oxaprotilina, oxitriptan, clorhidrato de paroxetina, sulfato de fenciclidina, pirlindol, pivagabina, clorhidrato de protriptilina, quinupramina, reboxetina, cloruro de rubidio, clorhidrato de sertralina, tianeptina sódica, sulfato de tranilcipromina, clorhidrato de trazodona, trimipramina (+maleato), triptófano, clorhidrato de venlafaxina, clorhidrato de viloxacina, vicualina, clorhidrato de zimeldina, acetato de alfadolona, alfaxalona, eltanolona, etomidato, clorhidrato de ketamina, metohexitona, propanidida, propofol, oxibato sódico, tiamilal sódico, tiopentona sódica, clorhidrato de tiletamina.

5. La formulación farmacéutica según la reivindicación 2, en la que el principio activo hidrosoluble con actividad anabolizante o similar se selecciona entre el grupo constituido por sustancias adecuadas para potenciar el rendimiento de deportistas y/o aumentar la masa muscular.

6. La formulación farmacéutica según la reivindicación 5, en la que el principio activo con actividad anabolizante o similar se selecciona entre el grupo constituido por testosterona, acetato de clostebol, propionato de drostanolona, estrapronicato, etilestrenol, fluoximesterona, formebolona, mepitiostano, mesterolona, metandienona, acetato de metenolona, metiltestosterona, nandrolona (+ciclohexilpropionato, decanoato, laurato, fenilpropionato, sulfato sódico y undecanoato), noretandrolona, cipionato de oxabolona, oxandrolona, oximetolona, estanozolol y acetato de trenbolona.

7. La formulación farmacéutica según una de las reivindicaciones precedentes, en la que los marcadores organolépticos se seleccionan entre el grupo constituido por extracto de ajo (*Allium sativum*) [*Liliaceae*] o constituyentes del mismo, por ejemplo, aliina, alicina, sulfuro de dialilo o ajoeno, por extracto de aloe vera (*Aloe barbadensis*, *Aloe vera*, *Aloe capensis*, *Aloe ferox* [*Liliaceae*]) o uno o más componentes del mismo, por sulfato, clorhidrato o bromhidrato de quinina (*Cinchona* [*Rubiaceae*]) o extracto de quinina por sí mismo, por agentes colorantes naturales, como por ejemplo, E100, E101, E140, E160a, E160b, E160c, E160d; E160e; E160f, E161, E161a, E161b, E161c, E161d, E161e, E161f, E161g, E162, E163, azafrán, por diversos agentes colorantes, como por ejemplo, E104, E110, E120, E122, E123, E124, E127, E131, E132, E141, E142, E150, E151 y E153.