



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 907**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/515 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61K 31/5513 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05741758 .6**

96 Fecha de presentación : **20.04.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1740156**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.01.2007**

54

Título: **Procedimiento para la preparación de una forma de dosificación sólida a prueba de abuso.**

30

Prioridad: **22.04.2004 DE 10 2004 020 220**
14.07.2004 US 890703

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.11.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.11.2011

73

Titular/es: **GRÜNENTHAL GmbH**
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen, DE

72

Inventor/es: **Arkenau-Maric, Elisabeth Dr. y**
Bartholomäus, Johannes

74

Agente: **Aznárez Urbieto, Pablo**

ES 2 367 907 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

Procedimiento para la preparación de una forma de dosificación sólida a prueba de abuso

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una forma de dosificación sólida a prueba de abuso que contiene al menos un principio activo susceptible de abuso y al menos un agente aglutinante con una resistencia a la rotura igual o superior a 500 N, mediante la exposición de una mezcla que comprende el principio activo y el agente aglutinante a ultrasonidos y a una fuerza.

10 Muchos principios activos farmacéuticos, además de tener una eficacia excelente en su ámbito de utilización correspondiente, son también susceptibles de abuso, es decir pueden ser utilizados por un consumidor abusador para provocar efectos que no se corresponden con su principal finalidad. Así, por ejemplo, los opiáceos, que muestran una eficacia excelente para combatir dolores severos a muy severos, con frecuencia son utilizados por consumidores abusadores para inducir estados de embriaguez, de euforia.

15 Para que se pueda realizar este abuso, las formas de dosificación correspondientes, tales como comprimidos o cápsulas, son finamente desmenuzadas por el consumidor abusador, por ejemplo molidas en un mortero, el principio activo es extraído a partir del polvo obtenido con ayuda de un líquido, preferiblemente acuoso, y la solución resultante, opcionalmente tras filtración a través de un filtro de algodón o celulosa, se administra parenteralmente, en particular vía intravenosa. Este tipo de administración provoca, en comparación con un abuso oral, una afluencia todavía más acelerada del principio activo, lo que da como resultado aquello que desea el consumidor abusador, una "subida". Esta "subida" se produce también cuando la forma de dosificación pulverizada se administra vía nasal, es decir se esnifa. Puesto que las formas de dosificación de liberación controlada que contienen principios activos susceptibles de abuso no dan lugar a esa subida deseada por el consumidor, en general incluso si se ingieren oralmente en cantidades abusivamente elevadas, tales formas de dosificación son también finamente desmenuzadas y extraídas con el fin del consumo.

20 Para prevenir el abuso, en US-A-4.070.494 se propone añadir un agente hinchable a la forma de dosificación. Éste se hincha con la adición de agua cuando se extrae el principio activo y da lugar a que el filtrado separado del gel sólo contenga una pequeña cantidad de principio activo.

25 En una propuesta correspondiente para prevenir el abuso vía parenteral se basa también el comprimido multicapa descrito en la WO 95/20947, que contiene un principio activo susceptible de abuso y al menos un agente gelificante separados respectivamente en capas diferentes.

30 Otra propuesta para prevenir el abuso vía parenteral se divulga en la WO 03/015531 A2. En dicha publicación se describe una forma de dosificación que contiene un opioide analgésico y un colorante como agente aversivo. El color que se produce por la manipulación no autorizada de la forma de dosificación tiene la función de disuadir al consumidor abusivo de utilizar dicha forma de dosificación manipulada.

35 Otra opción conocida para dificultar el abuso consiste en añadir antagonistas de los principios activos a la forma de dosificación, por ejemplo naloxona o naltrexona en el caso de los opioides, o compuestos que dan lugar a reacciones fisiológicas de defensa, por ejemplo radix ipecacuanha (= raíz de ipecacuana).

40 Sin embargo, puesto que en la mayoría de los casos sigue siendo necesario pulverizar la forma de dosificación para su posible abuso, es objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento para la preparación de formas de dosificación con principios activos susceptibles de abuso mediante el cual se obtienen formas de dosificación que, cuando se administran correctamente, garantizan el efecto terapéutico deseado, pero a partir de las cuales los principios activos no pueden ser transferidos a una forma adecuada para el abuso mediante simple pulverización con los medios que se encuentran normalmente a disposición de un consumidor abusador en potencia.

45 Dicho objeto se alcanza proporcionando un procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de una forma de dosificación sólida a prueba de abuso que contiene al menos un principio activo susceptible de abuso y al menos un agente aglutinante con una resistencia a la rotura igual o superior a 500 N, mediante la exposición de una mezcla que comprende el principio activo y el agente aglutinante a ultrasonidos y a una fuerza.

Mediante el proceso según la invención utilizando ultrasonidos y al menos un agente aglutinante con la resistencia a la rotura indicada, en cantidades tales que también se obtenga una forma de dosificación con una resistencia a la rotura igual o superior a 500 N, se consigue dificultar o impedir considerablemente la pulverización de la forma de dosificación por medios convencionales y, con ello, un posible abuso subsecuente.

50 Si el desmenuzado es insuficiente, no es posible una administración parenteral, en particular intravenosa, sin peligro o, al no haber liberación espontánea, la extracción del principio activo a partir de la forma de dosificación lleva demasiado tiempo para el consumidor abusivo o no hay "subida" cuando se toma oralmente de forma abusiva.

Según la invención, el desmenuzado deberá entenderse como una pulverización de la forma de dosificación sólida con medios convencionales que son accesibles generalmente a un consumidor abusador, por ejemplo un mortero y una

maza de mortero, un martillo, un mazo u otros medios usuales para la pulverización mediante la aplicación de una fuerza.

Así, el procedimiento según la invención da lugar a formas de dosificación que son adecuadas para prevenir el abuso vía parenteral, nasal y/u oral de principios activos, preferiblemente de principios activos farmacéuticos susceptibles de abuso.

5

Los principios activos susceptibles de abuso, preferiblemente principios activos farmacéuticos susceptibles de abuso, son conocidos por el experto, como lo son también las cantidades de los mismos a utilizar, y pueden ser protegidos del abuso como tales, en forma de sus derivados correspondientes, en particular ésteres, éteres o amidas, o en cada caso en forma de los compuestos correspondientes fisiológicamente aceptables, en particular en forma de sus sales o solvatos, como racematos, enantiómeros o estereoisómeros, mediante el procedimiento según la invención. Para ello, las formas de dosificación preparadas según la invención pueden contener uno o más principios activos, preferiblemente un único principio activo.

10

El procedimiento según la invención es particularmente adecuado para prevenir el abuso de un principio activo farmacéutico seleccionado de entre el grupo que comprende estupefacientes, opioides, tranquilizantes, preferiblemente benzodiacepinas, barbitúricos, estimulantes y otros narcóticos.

15

El proceso según la invención es particularmente adecuado para prevenir el abuso de al menos un opioide, un tranquilizante o de al menos otro narcótico seleccionado del grupo que comprende N-[1-[2-(4-etil-5-oxo-2-tetrazolin-1-il)etil]-4-metoximetil-4-piperidil]propionanilida (alfentanil), ácido 5,5-dialilbarbitúrico (alobarbital), alilprodina, alfaprodina, 8-cloro-1-metil-6-fenil-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]-benzodiacepina (alprazolam), 2-dietilaminopropiofenona (amfepramona), (±)- α -metilfenetilamina (anfetamina), 2-(α -metilfenetilamino)-2-fenilacetoniitrilo (anfetaminil), ácido 5-etil-5-isopentilbarbitúrico (amobarbital), anileridina, apocodeína, ácido 5,5-dietilbarbitúrico (barbital), bencilmorfina, becitamida, 7-bromo-5-(2-piridil)-1*H*-1,4-benzodiacepin-2(3*H*)-ona (bromazepam), 2-bromo-4-(2-clorofenil)-9-metil-6*H*-tieno[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]diacepina (brotizolam), 17-ciclopropilmetil-4,5 α -epoxi-7 α [(*S*)-1-hidroxi-1,2,2-trimetilpropil]-6-metoxi-6,14-*endo*-etanomorfina-3-ol (buprenorfina), ácido 5-butil-5-etilbarbitúrico (butobarbital), butorfanol, (7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-2-oxo-5-fenil-2*H*-1,4-benzodiacepin-3-il)-dimetilcarbamato (camazepam), (1*S*,2*S*)-2-amino-1-fenil-1-propanol (catina/D-norpseudoefedrina), 7-cloro-*N*-metil-5-fenil-3*H*-1,4-benzodiacepin-2-ilamino-4-oxido (clorodiacepóxido), 7-cloro-1-metil-5-fenil-1*H*-1,5-benzodiacepina-2,4(3*H*,5*H*)-diona (clobazam), 5-(2-clorofenil)-7-nitro-1*H*-1,4-benzodiacepin-2(3*H*)-ona (clonazepam), clonitaceno, ácido 7-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiacepin-3-carboxílico (cloracepato), 5-(2-clorofenil)-7-etil-1-metil-1*H*-tieno[2,3-*e*][1,4]diacepin-2(3*H*)-ona (clotacepam), 10-cloro-11b-(2-clorofenil)-2,3,7,11b-tetrahidrooxazolo[3,2-*d*][1,4]benzodiacepin-6(5*H*)-ona (cloxazolam), (-)-metil-[3 β -benzoiloxi-2 β (1 α *H*,5 α *H*)-tropancarboxilato] (cocaína), 4,5 α -epoxi-3-metoxi-17-metil-7-morfinen-6 α -ol (codeína), ácido 5-(1-ciclohexenil)-5-etilbarbitúrico (ciclobarbital), ciclorfan, ciprenorfina, 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1*H*-1,4-benzodiacepin-2(3*H*)-ona (deloracepam), desomorfina, dextromoramida, (+)-(1-bencil-3-dimetilamino-2-metil-1-fenilpropil)propionato (dextropropoxifen), dezocina, diampromida, diamorfona, 7-cloro-1-metil-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiacepin-2(3*H*)-ona (diazepam), 4,5 α -epoxi-3-metoxi-17-metil-6 α -morfinanol (dihidrocodeína), 4,5 α -epoxi-17-metil-3,6a-morfinandiol (dihidromorfina), dimenoxadol, dimefetamol, dimetiltiambuteno, dioxafetil butirato, dipipanona, (6*aR*,10*aR*)-6,6,9-trimetil-3-pentil-6a,7,8,10a-tetrahidro-6*H*-benzo[*c*]cromen-1-ol (dronabinol), efedrina, pseudoefedrina, eptazocina, 8-cloro-6-fenil-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]benzodiacepina (estazolam), etoheptacina, etilmetiltiambuteno, etil-[7-cloro-5-(2-fluorofenil)-2,3-dihidro-2-oxo-1*H*-1,4-benzodiacepina-3-carboxilato] (etiloflaxepato), 4,5 α -epoxi-3-etoxi-17-metil-7-morfinen-6 α -ol (etil morfina), etonitaceno, 4,5 α -epoxi-7 α -(1-hidroxi-1-metilbutil)-6-metoxi-17-metil-6,14-*endo*-etenmorfinan-3-ol (etorfina), *N*-etil-3-fenil-8,9,10-trinorbornan-2-ilamina (fencamfamina), 7-[2-(α -metilfenetilamino)etil]teofilina (fenetilina), 3-(α -metilfenetilamino)propioniitrilo (fenproporex), *N*-(1-fenetil-4-piperidil)propionanilida (fentanil), 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1-metil-1*H*-1,4-benzodiacepin-2(3*H*)-ona (fludiazepam), 5-(2-fluorofenil)-1-metil-7-nitro-1*H*-1,4-benzodiacepin-2(3*H*)-ona (flunitrazepam), 7-cloro-1-(2-dietilaminoetil)-5-(2-fluorofenil)-1*H*-1,4-benzodiacepin-2(3*H*)-ona (flurazepam), 7-cloro-5-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-1,4-benzodiacepin-2(3*H*)-ona (halazepam), 10-bromo-11b-(2-fluorofenil)-2,3,7,11b-tetrahidro[1,3]oxazolo[3,2-*d*][1,4]benzodiacepin-6(5*H*)-ona (haloxazolam), heroína, 4,5 α -epoxi-3-metoxi-17-metil-6-morfinanona (hidrocodona), 4,5 α -epoxi-3-hidroxi-17-metil-6-morfinanona (hidromorfona), hidroxiptidina, isometadona, hidroximetilmorfinano, 11-cloro-8,12b-dihidro-2,8-dimetil-12b-fenil-4*H*-[1,3]oxazino[3,2-*d*][1,4]benzodiacepin-4,7(6*H*)-diona (cetazolam), 1-[4-(3-hidroxifenil)-1-metil-4-piperidil]-1-propanona (cetobemidona), (3*S*,6*S*)-6-dimetilamino-4,4-difenilheptan-3-il acetato (levacetilmetadol (LAAM)), (-)-6-dimetilamino-4,4-difenil-3-heptanona (levometadona), (-)-17-metil-3-morfinanol (levorfanol), levofenacilmorfano, lofentanil, 6-(2-clorofenil)-2-(4-metil-1-piperazinilmetileno)-8-nitro-2*H*-imidazo[1,2-*a*][1,4]benzodiacepin-1(4*H*)-ona (loprazolam), 7-cloro-5-(2-clorofenil)-3-hidroxi-1*H*-1,4-benzodiacepin-2(3*H*)-ona (lorazepam), 7-cloro-5-(2-clorofenil)-3-hidroxi-1-metil-1*H*-1,4-benzodiacepin-2(3*H*)-ona (lormetazepam), 5-(4-clorofenil)-2,5-dihidro-3*H*-imidazo[2,1-*a*]isoindol-5-ol (macindol), 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiacepina (medazepam), *N*-(3-cloropropil)- α -metilfenetilamina (mefenorex), meperidina, dicarbamato de 2-metil-2-propiltrimetileno (meprobamato), meptazinol, metazocina, metilmorfina, *N*, α -dimetilfenetilamina (metamfetamina), (±)-6-dimetilamino-4,4-difenil-3-heptanona (metadona), 2-metil-3-*o*-tolil-4(3*H*)-quinazolinona (metaqualona), metil-[2-fenil-2-(2-piperidil)acetato] (metilfenidato), ácido 5-etil-1-metil-5-fenilbarbitúrico (metilfenobarbital), 3,3-dietil-5-metil-2,4-piperidindiona (metiprilona), metopon, 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4*H*-imidazo[1,5-*a*][1,4]benzodiacepina (midazolam), 2-(benzidriilsulfinil)acetamida (modafinil), 4,5 α -epoxi-17-metil-7-morfinen-3,6 α -diol (morfina), mirofina, (±)-*trans*-3-(1,1-dimetilheptil)-7,8,10,10 α -tetrahidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-6*H*-dibenzo-*b*,*d*]piran-9(6 α *H*)-ona (nabilona), nalbufeno, nalorfina, narceína, nicomorfina, 1-metil-7-nitro-5-fenil-1*H*-1,4-

60

benzodiazepin-2(3H)-ona (nimetazepam), 7-nitro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (nitrazepam), 7-cloro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (nordazepam), norlevorfanol, 6-dimetilamino-4,4-difenil-3-hexanona (normetadona), normorfina, norpipanona, zumo cuajado de plantas pertenecientes a la especie *Papaver somniferum* (opio), 7-cloro-3-hidroxi-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (oxazepam), (cis-trans)-10-cloro-2,3,7,11b-tetrahidro-2-etil-11b-feniloxazolo[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6-(5H)-ona (oxazolam), 4,5 α -epoxi-14-hidroxi-3-metoxi-17-metil-6-morfinanona (oxicodona), oximorfona, plantas y partes de plantas pertenecientes a la especie *Papaver somniferum* (incluyendo la subespecie *setigerum*), papaveretum, 2-imino-5-fenil-4-oxazolidinona (pernolina), 1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11-dimetil-3-(3-metil-2-butenil)-2,6-metano-3-benzazocin-8-ol (pentazocina), ácido 5-etil-5-(1-metilbutil)barbitúrico (pentobarbital), etil-(1-metil-4-fenil-4-piperidin-carboxilato) (petidina), fenadoxona, fenomorfan, fenazocina, fenoperidina, piminodina, folcodina, 3-metil-2-fenilmorfolina (fenmetrazina), ácido 5-etil-5-fenilbarbitúrico (fenobarbital), α,α -dimetilfenetilamina (fentermina), 7-cloro-5-fenil-1-(2-propinil)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (pinazepam), α -(2-piperidil)benzidril alcohol (pipradrol), 1'-(3-ciano-3,3-difenilpropil)[1,4'-bipiperidina]-4'-carboxamida (piritramida), 7-cloro-1-(ciclopropilmetil)-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (prazepam), profadol, proheptazina, promedol, properidina, propoxifeno, N-(1-metil-2-piperidinoetil)-N-(2-piridil)propionamida, metil-(3-[4-metoxicarbonil-4-(N-fenilpropanamido)piperidin]propanoato) (remifentanil), ácido 5-sec-butil-5-etilbarbitúrico (secbutabarbital), ácido 5-alil-5-(1-metilbutil)barbitúrico (secobarbital), N-{4-metoximetil-1-[2-(2-tienil)etil]-4-piperidil}propionanilida (sufentanil), 7-cloro-2-hidroxi-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (temazepam), 7-cloro-5-(1-ciclohexenil)-1-metil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (tetrazepam), etil-(2-dimetilamino-1-fenil-3-ciclohexen-1-carboxilato) (tilidina (cis y trans)), tramadol, 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina (triazolam), ácido 5-(1-metilbutil)-5-vinilbarbitúrico (vinilbital), (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, (1R,2R,4S)-2-(dimetilamino)metil-4-(p-fluorobenciloxi)-1-(m-metoxifenil)ciclohexanol, (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol, (1S,2S)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, (2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol, (1 RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)ciclohexan-1,3-diol, preferentemente como racemato, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenil-2-(4-isobutilfenil)-propionato, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenil-2-(6-metoxinaftalen-2-il)-propionato, 3-(2-dimetilaminometil-ciclohex-1-enil)fenil-2-(4-isobutilfenil)-propionato, 3-(2-dimetilaminometil-ciclohex-1-enil)fenil-2-(6-metoxi-naftalen-2-il)-propionato, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenílico de ácido (RR-SS)-2-acetoxi-4-trifluorometil-benzoico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenílico de ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-trifluorometil-benzoico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenílico de ácido (RR-SS)-4-cloro-2-hidroxi-benzoico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenílico de ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-metilbenzoico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenílico de ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-metoxibenzoico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenílico de ácido (RR-SS)-2-hidroxi-5-nitrobenzoico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)fenílico de ácido (RR-SS)-2',4'-difluor-3-hidroxi-bifenil-4-carboxílico, así como sus compuestos estereoisómeros correspondientes, sus derivados correspondientes en cada caso, en particular amidas, ésteres o éteres, y los compuestos fisiológicamente aceptables de los mismos en cada caso, en particular sales y solvatos de los mismos, especialmente clorhidratos.

La forma de dosificación según la invención es particularmente adecuada para impedir el abuso de un principio activo opioide seleccionado del grupo que comprende oxicodona, hidromorfona, morfina, tramadol y sus derivados fisiológicamente aceptables o compuestos, preferiblemente sus sales y solvatos, preferiblemente sus clorhidratos o sulfatos o metilfenidatos o sus sales, solvatos o derivados fisiológicamente aceptables.

Además la forma de dosificación según la invención es particularmente adecuada para impedir el abuso de un principio activo opioide seleccionado del grupo que comprende (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, (2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol, (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)ciclohexan-1,3-diol, (1R,2R)-3-(2-dimetilaminoetil-ciclohexil)fenol, sus sales fisiológicamente aceptables, preferiblemente clorhidratos, sus enantiómeros, estereoisómeros, diastereómeros y racematos fisiológicamente aceptables y sus derivados fisiológicamente aceptables, preferiblemente éteres, ésteres o amidas.

Estos compuestos y/o sus procesos de preparación se describen en la EP-A-693475 o en la EP-A-780369. Las descripciones correspondientes se introducen así como referencia y se consideran parte de la divulgación.

Para alcanzar la resistencia a la rotura necesaria de la forma de dosificación según la invención se utiliza como agente aglutinante al menos un polímero sintético o natural (C) con una resistencia a la rotura, medida según el método divulgado en la presente solicitud, de al menos 500 N y opcionalmente al menos una cera (D) con una resistencia a la rotura de al menos 500 N.

Como polímero (C) se utiliza preferiblemente al menos un polímero seleccionado del grupo que comprende óxidos de polialquileno, preferiblemente óxido de polimetileno, óxido de polietileno, óxido de polipropileno; polietileno, polipropileno, cloruro de polivinilo, policarbonato, poliestireno, poliacrilato, sus copolímeros y mezclas de al menos dos de los citados polímeros.

Son preferentes óxidos de polialquileno termoplásticos y de alto peso molecular. Con particular preferencia óxidos de polietileno de alto peso molecular, con un peso molecular de al menos 0,5 millones, preferiblemente de al menos 1 millón, en particular preferiblemente de 1 a 15 millones, en especial al menos 5 millones, determinado mediante medidas reológicas. Dichos polímeros tienen una viscosidad de 4.500 a 17.600 cP a 25°C, determinada en solución acuosa al 5% en peso utilizando un viscosímetro Brookfield modelo RVF (husillo no. 2 / velocidad rotacional 2 rpm), de 400 a 4.000 cP, determinada en solución acuosa al 2% en peso utilizando el viscosímetro indicado (husillo no. 1 o 3 /

velocidad rotacional 10 rpm), o de 1.650 a 10.000 cP, determinada en solución acuosa al 1% en peso utilizando el viscosímetro indicado (husillo no. 2 / velocidad rotacional 2 rpm).

Los polímeros se utilizan preferiblemente en forma de polvo. Pueden ser solubles en agua.

5 Como otro agente aglutinante adicional para alcanzar la resistencia a la rotura necesaria de la forma de dosificación preparada según la invención se puede utilizar conjuntamente al menos una cera natural, semisintética o sintética (D) con una resistencia a la rotura, determinada según el método divulgado en la presente solicitud, de al menos 500 N. Son preferentes las ceras con un punto de ablandamiento de al menos 60°C, preferiblemente de al menos 80°C. Son particularmente preferentes la cera de carnauba y la cera de abeja, en especial la cera de carnauba. La cera de carnauba es una cera natural que se obtiene de las hojas de la palma de carnauba y tiene un punto de ablandamiento de al menos 80°C. Cuando se utiliza adicionalmente el componente ceroso, éste se utiliza junto con al menos un polímero (C) en cantidades tales que la forma de dosificación preparada según la invención tiene una resistencia a la rotura de al menos 500 N.

15 El o los componentes de agente aglutinante se utilizan preferiblemente en una cantidad de al menos un 20% en peso, preferiblemente de al menos un 35% en peso, en particular de un 50 a un 99,9% en peso, con total preferencia de al menos un 60% en peso, con respecto al peso total de la forma de dosificación.

20 De acuerdo con el procedimiento según la invención, también se pueden utilizar conjuntamente sustancias auxiliares (B). Como sustancias auxiliares (B) pueden utilizarse las sustancias auxiliares convencionales conocidas para formulaciones de formas de dosificación sólidas. Dichas sustancias auxiliares son preferiblemente agentes plastificantes como polietilenglicol, sustancias auxiliares que influyen en la liberación del principio activo, preferiblemente polímeros hidrófobos o hidrófilos, en especial hidrófilos, en particular hidroxipropilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa, y/o antioxidantes. Como antioxidantes son adecuados: ácido ascórbico, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, sales de ácido ascórbico, monotioglicerina, ácido fosforoso, vitamina C, vitamina E y sus derivados, bisulfito sódico, en particular butilhidroxitolueno (BHT) o butilhidroxianisol (BHA) y α -tocoferol.

25 El antioxidante se utiliza preferiblemente en cantidades de un 0,01 a un 10% en peso, preferiblemente de un 0,03 a un 5% en peso, con respecto al peso total de la forma de dosificación.

Mediante la utilización de ultrasonidos en combinación con el agente aglutinante, que tiene una resistencia a la rotura igual o mayor que 500 N, con ayuda del procedimiento según la invención se consigue, de forma sencilla y reproducible, una resistencia a la rotura tan elevada de la forma de dosificación que se dificulta o esencialmente se impide la pulverización de la forma de dosificación con medios convencionales y, con ello, el posible abuso subsecuente.

30 De acuerdo con el procedimiento según la invención, pueden obtenerse formas de dosificación en forma de comprimidos o en forma multiparticulada, preferiblemente microcomprimidos, micropellets, granulados, micropartículas, esferoides, perlas o pellets, que opcionalmente se compactan en comprimidos o se llenan en cápsulas. Preferentemente las formas multiparticuladas tienen un tamaño o una distribución de tamaño en el intervalo de 0,1 a 3 mm, en especial en el intervalo de 0,5 a 2 mm.

35 De acuerdo con el procedimiento según la invención, preferentemente se preparan formas de dosificación oral.

40 Para la realización del procedimiento según la invención se prepara inicialmente una mezcla homogénea de al menos un principio activo susceptible de abuso (A), al menos un agente aglutinante con la resistencia a la rotura indicada y opcionalmente al menos otro compuesto de a) a f) indicado a continuación y que evita el abuso. A dicha mezcla pueden añadirse también sustancias auxiliares (B) adicionales, por ejemplo sustancias de carga, plastificantes, agentes de control de la liberación, antioxidantes, lubricantes o colorantes.

La mezcla puede llevarse a cabo con ayuda de mezcladoras convencionales. Por ejemplo, son adecuadas mezcladoras de volteo, de agitación, de cizalladura o mezcladoras de circulación forzada.

La mezcla pulverulenta así obtenida se somete, opcionalmente tras moldeado previo, a ultrasonidos.

45 Para la aplicación de ultrasonidos se prefiere que exista un contacto directo entre la mezcla, que se encuentra preferiblemente en una matriz, y el sonotrodo del aparato de ultrasonido, es decir que el sonotrodo toque la mezcla. Preferentemente, en el procedimiento de la invención se emplea un aparato de ultrasonido como el representado en la figura 1.

50 En esta figura 1, (1) representa la prensa con la que se aplica la fuerza necesaria, (2) el transformador, (3) el elevador de tensión, (4) el sonotrodo, (5) la matriz, (6) el estampado inferior, (7) la placa base, (8) y (9) el generador de ultrasonidos y el sistema de control del aparato. El aparato de ultrasonidos puede tener no sólo una matriz y un estampado inferior, sino más de una de estas unidades, estando el sonotrodo repartido en el número correspondiente de estampados superiores.

Durante la aplicación de los ultrasonidos debería mantenerse una frecuencia de 1kHz a 2 MHz, preferiblemente de 10 a 75 kHz, en particular 20 a 40 kHz. La aplicación de ultrasonidos debe mantenerse hasta que se haya alcanzado al

menos un ablandamiento del agente aglutinante. Esto ocurre preferiblemente en pocos segundos, en particular en al menos 0,1 segundos, en especial en 0,1 a 5 segundos, con particular preferencia en 0,5 a 3 segundos.

Para la aplicación de ultrasonidos, se deposita la mezcla en la matriz y el sonotrodo se pone en contacto con la mezcla.

5 La mezcla se somete también a una conformación bajo la acción de una fuerza. Preferentemente durante o después de la aplicación de ultrasonidos se lleva a cabo el moldeado de la mezcla.

10 Siempre y cuando la conformación se realice en el aparato de ultrasonidos indicado anteriormente, dicha conformación se logra con ayuda de la matriz, del estampado inferior y del sonotrodo. Para ello, el sonotrodo ejerce con ayuda de la prensa (1) la fuerza necesaria sobre la mezcla. Con ello se logra, mediante compactación de la mezcla, su moldeado, preferiblemente para obtener su forma definitiva. Para dicha conformación, la matriz, el estampado inferior y el sonotrodo, que actúa también como estampado superior, preferentemente están adaptados a la forma a obtener, en especial a la forma definitiva, estando constituidas de manera complementaria la forma del estampado y la forma del sonotrodo, es decir sus superficies finales están situadas una frente a la otra. Mediante la aplicación de la fuerza por el sonotrodo sobre la mezcla, ésta se compacta y se moldea.

15 Preferentemente, la fuerza ejercida durante el moldeado se mantiene constante, mientras que la aplicación de ultrasonidos en este caso opcionalmente puede variar. Dicha aplicación de ultrasonidos en etapas se utiliza preferiblemente cuando al principio de la aplicación de ultrasonidos se desea un aporte de energía lo más elevado posible, por ejemplo para una plastificación rápida del agente aglutinante y para reducir la duración del tratamiento, de manera que preferiblemente de un 30 a un 60% del aporte total de energía se realiza ya al principio, es decir en la etapa 1 del tratamiento con ultrasonidos, mediante el ajuste de una mayor amplitud del ultrasonido.

20 Mediante la aplicación de ultrasonidos y de fuerza se lleva a cabo una transmisión de energía uniforme, con lo cual se alcanza una sinterización rápida y homogénea de la mezcla. De esta manera, se obtienen formas de dosificación que tienen una resistencia a la rotura ≥ 500 N y, por tanto, no son pulverizables con medios convencionales.

25 Antes de la conformación, la mezcla puede someterse también a un moldeado previo mediante granulación y los granulados resultantes se pueden moldear bajo la acción de los ultrasonidos y la acción de fuerza para obtener la forma de dosificación deseada, por ejemplo comprimidos.

La granulación puede realizarse en con maquinaria y aparatos conocidos por el experto.

Siempre y cuando la granulación se realice por vía húmeda, se pueden utilizar como líquido de granulación agua o una solución acuosa, por ejemplo etanol/agua o isopropanol/agua.

30 La mezcla o los granulados moldeados previamente a partir de la misma pueden también ser sometidos a extrusión con fusión para la conformación, convirtiendo la mezcla en un producto fundido mediante la aplicación de ultrasonidos y de fuerza y extruyendo éste a continuación a través de un cabezal. Para ello, el sonotrodo adquiere la función de aplicación de ultrasonidos y de aplicación de fuerza como un pistón, como en el caso de una máquina de moldeado por inyección con pistón. El o los filamentos así obtenidos pueden trocearse con ayuda de aparatos conocidos a la longitud deseada y además pueden elaborarse opcionalmente para dar la forma definitiva con otra aplicación de ultrasonidos y de fuerza.

35 Los extrudados pueden también moldearse según un proceso de calandrado entre dos rodillos de moldeado rotatorios en direcciones opuestas para dar la forma definitiva, preferiblemente con aplicación de fuerza.

40 Pero también es posible que, con ayuda de una máquina de moldeado por inyección con pistón, las mezclas o los granulados sean también moldeados previamente mediante calentamiento y extrusión para obtener extrudados, preferiblemente con ayuda de moldes de inyección adecuados, y a continuación se sometan a la acción del ultrasonido y la fuerza.

45 Como ya se ha mencionado, la conformación para obtener la forma definitiva de la forma de dosificación se realiza a partir de una mezcla, preferiblemente en forma pulverulenta, que comprende al menos el principio activo susceptible de abuso y al menos un agente aglutinante con una resistencia a la rotura ≥ 500 N, preferiblemente mediante compresión directa bajo la acción de fuerza, dejando actuar los ultrasonidos sobre dicha mezcla antes de o durante la acción de fuerza. La fuerza aplicada puede corresponder a la fuerza que se utiliza convencionalmente para la conformación, por ejemplo para el moldeado de comprimidos o para la compactación de granulados, para obtener la forma definitiva correspondiente.

50 Según la invención, la fuerza debería a aplicar debe ser de al menos 50 N, preferiblemente de al menos 200 N, en particular de al menos 500 N.

La fuerza necesaria puede también aplicarse a la mezcla con ayuda de rodillos. Sin embargo, la conformación de las formas de dosificación se lleva a cabo preferiblemente mediante compresión directa de una mezcla pulverulenta de los componentes de la forma de dosificación o de los granulados formados correspondientemente a partir de dicha mezcla, llevándose a cabo la aplicación de ultrasonido preferiblemente antes de o durante la conformación. Dicha aplicación se

mantiene hasta que el agente aglutinante se ablanda, lo que generalmente se alcanza en menos de 1 segundo y hasta 5 segundos como máximo, y la compactación de la mezcla es tan elevada que la forma de dosificación tiene una resistencia a la rotura de al menos 500 N.

5 También es posible realizar el moldeado definitivo en una máquina de comprimidos convencional después de la aplicación de ultrasonidos y de una conformación previa de la mezcla mediante la acción de la fuerza. Los comprimidos preparados según la invención pueden también estar constituidos como comprimidos multicapa.

En el caso de comprimidos multicapa al menos la capa que contiene el principio activo ha de prepararse bajo la acción de ultrasonidos y de fuerza.

10 Las formas de dosificación obtenidas mediante el procedimiento de preparación según la invención se caracterizan porque, debido a su dureza, no se pueden pulverizar con ayuda de los medios de pulverización convencionales a disposición de un consumidor abusador. Por ello, el abuso oral, parenteral, en particular intravenoso o nasal es prácticamente imposible. Sin embargo, para prevenir cualquier posible abuso, en el caso de un desmenuzado y/o en el caso de una pulverización originada opcionalmente mediante la acción de una fuerza extrema de las formas de dosificación obtenidas mediante el proceso de preparación según la invención, en una forma de realización preferente
15 dichas formas de dosificación pueden contener como sustancias auxiliares otros agentes que dificultan o evitan el abuso.

Así pues, las formas de dosificación obtenidas mediante el proceso de preparación según la invención, pueden contener, además de uno o más principios activos susceptibles de abuso y al menos un agente aglutinante, al menos uno de los siguientes componentes (a) a (f) como sustancias auxiliares

- 20 a) al menos una sustancia que irrita las fosas nasales y/o la faringe,
b) al menos un agente de aumento de la viscosidad, el cual, en un extracto obtenido a partir de la forma de dosificación con ayuda de una mínima cantidad necesaria de un líquido acuoso, forma un gel, que preferiblemente continúa siendo distinguible visualmente cuando se añade a una cantidad adicional de líquido acuoso,
c) al menos un antagonista para cada uno de los principios activos susceptibles de abuso,
25 d) al menos un emético,
e) al menos un colorante como agente aversivo,
y/o
f) al menos una sustancia amarga.

30 Los componentes de (a) a (f) son, cada uno por separado, adecuados para proteger aún más del abuso las formas de dosificación obtenidas mediante el procedimiento de preparación según la invención. Correspondientemente, el componente (a) es preferiblemente adecuado para proteger contra el abuso por vía nasal, oral y/o parenteral, en especial vía intravenosa; el componente (b) es preferiblemente adecuado para proteger contra el abuso vía parenteral, en particular vía intravenosa y/o nasal; el componente (c) es preferiblemente adecuado para proteger contra el abuso vía nasal y/o parenteral, en particular contra el abuso vía intravenosa; el componente (d) es preferiblemente adecuado
35 para proteger contra el abuso vía parenteral, en particular vía intravenosa y/o vía oral y/o nasal; el componente (e) es adecuado como repelente visual contra el abuso vía oral o parenteral; y el componente (f) es adecuado contra el abuso vía oral o nasal. Con el uso conjunto según la invención de al menos uno de los componentes indicados anteriormente se consigue prevenir todavía más eficientemente el abuso de las formas de dosificación obtenidas mediante el procedimiento de preparación según la invención.

40 Por ejemplo, la forma de dosificación obtenida mediante el procedimiento según la invención puede también contener dos o más de los componentes (a)-(f) en combinación, preferiblemente (a), (b) y opcionalmente (c) y/o (f) y/o (e), o bien (a), (b) y opcionalmente (d) y/o (f) y/o (e).

En otra forma de realización, la forma de dosificación obtenida mediante el procedimiento según la invención puede contener todos los componentes (a)-(f).

45 Siempre y cuando la forma de dosificación obtenida mediante el proceso según la invención contenga un componente (a) que evita el abuso, pueden tomarse en consideración según la invención, como sustancias que irritan las fosas nasales y/o la faringe, todas aquellas sustancias que, cuando se administran abusivamente por las fosas nasales y/o la faringe, generan una reacción corporal tan desagradable para el consumidor abusador que no desea o no puede continuar con la administración, por ejemplo escozor, o que de manera fisiológica contrarrestan la asimilación del principio activo correspondiente, por ejemplo debido a una secreción nasal incrementada o a estornudos. Dichas
50 sustancias que convencionalmente irritan las fosas nasales y/o la faringe pueden también originar una sensación muy desagradable y hasta incluso un dolor insoportable cuando se administran vía parenteral, en particular intravenosa, de tal forma que el consumidor abusador no desea o no puede continuar con la toma.

Sustancias irritantes de las fosas nasales y/o la faringe particularmente adecuadas son aquellas que causan escozor, picor, el impulso de estornudar, un incremento de las secreciones o una combinación de al menos dos de esos estímulos. Sustancias correspondientes y las cantidades de las mismas que se usan convencionalmente son bien conocidas por el experto o pueden ser identificadas por medio de sencillos ensayos preliminares.

- 5 La sustancia irritante de las fosas nasales y/o de la faringe del componente (a) está basada preferiblemente en uno o más constituyentes o una o más partes vegetales de al menos una droga de naturaleza picante.

Drogas de naturaleza picante correspondientes son conocidas por el experto y están descritas, por ejemplo, en "Pharmazeutische Biologie – Drogen und ihre Inhaltsstoffen" del profesor Dr. Hildebert Wagner, 2ª edición revisada, editorial Gustav Fischer, Stuttgart-Nueva York, 1982, páginas 82 y siguientes. La descripción correspondiente se introduce así como referencia y se considera parte de la divulgación.

- 10 Preferiblemente a la forma de dosificación obtenida mediante el procedimiento de la invención puede añadirse como componente (a) uno o más constituyentes de al menos una droga de naturaleza picante seleccionada del grupo que comprende *Allii sativi Bulbus*, *Asari Rhizoma c. Herba*, *Calami Rhizoma*, *Capsici Fructus* (pimiento), *Capsici Fructus acer* (pimienta cayena), *Curcumae longae Rhizoma*, *Curcumae xanthorrhizae Rhizoma*, *Galangae Rhizoma*, *Myristicae Semen*, *Piperis nigri Fructus* (pimienta), *Sinapis albae (Erucae) Semen*, *Sinapis nigri Semen*, *Zedoariae Rhizoma* y *Zingiberis Rhizoma*, en particular del grupo que comprende *Capsici Fructus* (pimiento), *Capsici Fructus acer* (pimienta cayena) y *Piperis nigri Fructus* (pimienta).

En el caso de los constituyentes de las sustancias picantes, se trata preferiblemente de compuestos o-metoxi(metil)fenol, compuestos amida de ácido, aceites de mostaza o compuestos sulfuro o derivados de los mismos.

- 20 Particularmente preferible es al menos un constituyente de naturaleza picante seleccionado del grupo consistente en miristicina, elemicina, isoeugenol, α -asarona, safrol, gingeroles, xantorizol, capsaicinoides, preferiblemente capsaicina, derivados de capsaicina tales como N-vanillil-9E-octadecenamida, dihidrocapsaicina, nordihidrocapsaicina, homocapsaicina, norcapsaicina y nomorcapsaicina, piperina, preferiblemente trans-piperina, glucosinolatos, preferiblemente basados en aceites no volátiles de mostaza, en particular basados en aceite de mostaza con sustituyentes p-hidroxibencilo, aceites de mostaza con sustituyentes metilmercapto o aceite de mostaza con sustituyentes metilsulfonilo, y compuestos derivados de estos constituyentes.

Como unidad de dosificación se entiende una unidad de administración separada o separable, por ejemplo un comprimido o una cápsula.

- 30 La forma de dosificación obtenida mediante el procedimiento según la invención puede contener preferiblemente las partes vegetales de las drogas de naturaleza picante correspondientes en una cantidad de un 0,01 a un 30% en peso, en particular de un 0,1 a un 0,5% en peso, con relación al peso total de la unidad de dosificación en cada caso. Si se utilizan uno o más constituyentes de naturaleza picante correspondientes, la cantidad en la unidad de dosificación obtenida mediante el procedimiento de preparación según la invención se eleva preferiblemente a entre un 0,001 y un 0,005% en peso, con relación al peso total de la unidad de dosificación en cada caso.

- 35 Otra opción para prevenir el abuso de las formas de dosificación obtenidas mediante el procedimiento de preparación según la invención consiste en añadir a la forma de dosificación al menos un agente de aumento de la viscosidad como compuesto (b) adicional para prevenir el abuso, el cual, en un extracto obtenido a partir de la forma de dosificación con ayuda de una mínima cantidad necesaria de líquido acuoso, forma un gel, que prácticamente no se puede administrar sin peligro y que preferiblemente continúa siendo distinguible visualmente cuando se añade a una cantidad adicional de líquido acuoso.

- 40 Para el propósito de la presente invención, distinguible visualmente significa que el gel que contiene el principio activo, formado con ayuda de una mínima cantidad necesaria de líquido acuoso, cuando se introduce, preferiblemente con la ayuda de una aguja hipodérmica, en una cantidad adicional de líquido acuoso, a 37°C, continúa siendo sustancialmente insoluble y cohesivo y no puede ser dispersado fácilmente de manera que sea posible una administración parenteral, en particular intravenosa, sin peligro. El gel continua siendo distinguible visualmente preferiblemente al menos durante un minuto, en especial al menos 10 minutos.

- 45 El aumento de viscosidad del extracto hace que sea más difícil o incluso imposible hacerlo pasar a través de una aguja o inyectarlo. Siempre y cuando el gel continúe siendo distinguible visualmente, esto significa que el gel obtenido mediante la introducción en una cantidad adicional de líquido acuoso, por ejemplo mediante la inyección en sangre, continúa inicialmente en forma de un hilo altamente cohesivo, el cual puede de hecho romperse en pequeños fragmentos mediante una acción mecánica, pero no puede dispersarse o incluso disolverse de manera que sea posible una administración parenteral, en particular intravenosa, sin peligro. En combinación con al menos un componente (a) o (c) hasta (e) opcionalmente presente, esto da lugar adicionalmente a un escozor desagradable, a vómitos, a mal sabor y/o a repugnancia visual.

- 55 Por tanto, la administración intravenosa de un gel correspondiente resultaría muy probablemente en perjuicios severos para la salud del consumidor abusador.

Con el fin de verificar si el agente de aumento de la viscosidad es adecuado como componente (b) para su utilización en la forma de dosificación obtenida mediante el procedimiento de preparación según la invención, el principio activo se mezcla con el agente de viscosidad y se suspende en 10 ml de agua a una temperatura de 25°C. Si se forma un gel que reúne las condiciones anteriormente mencionadas, el agente correspondiente es adecuado para prevenir o impedir el abuso de las formas de dosificación obtenidas por el procedimiento de la invención.

Siempre y cuando el componente (b) se añada a la forma de dosificación obtenida mediante el procedimiento de la invención, se utilizan preferiblemente uno o más agentes de viscosidad seleccionados del grupo que comprende celulosa microcristalina con un 11% en peso de carboximetilcelulosa-sódica (Avicel® RC591), carboximetilcelulosa sódica (Blanose®, CMC-Na C300P®, Frimulsion BLC-5®, Tylose C300 P®), ácido poliacrílico (Carbopol® 980 NF, Carbopol® 981), harina de semillas de algarroba (Cesagum® LA-200, Cesagum® LID/150, Cesagum® LN-1), pectinas, preferiblemente de cítricos o manzanas (Cesapectin® HM Medium Rapid Set), fécula de maíz cerosa (C*Gel 04201®), alginato sódico (Frimulsion ALG (E401)®), harina de semillas de guar (Frimulsion BM®, Polygum 26/1-75®), iota-carragenina (Frimulsion D021®), goma karaya, goma gellan (Kelcogel F®, Kelcogel LT100®), galactomanano (Meyprogat 150®), harina de semilla de tara (Polygum 43/1®), alginato de propilenglicol (Protanal-Ester SD-LB®), hialuronato sódico, tragacanto, goma tara (Vidogum SP 200®), polisacárido fermentado-goma welan (K1A96), xantanos como goma xantana (Xantural 180®). Los xantanos son particularmente preferentes. Los nombres indicados entre paréntesis son los nombres comerciales con los que los materiales correspondientes son conocidos en el mercado. En general, una cantidad de un 0,1 a un 20% en peso, en particular de un 0,1 a un 15% en peso del o de los agentes viscosizantes mencionados con respecto al peso total de las formas de dosificación es suficiente para cumplir las condiciones indicadas anteriormente.

Los agentes de viscosidad del componente (b), siempre y cuando estén previstos, están presentes en la forma de dosificación obtenida mediante el procedimiento de preparación según la invención preferiblemente en cantidades de 1,5 mg por unidad de dosificación, es decir por unidad de administración.

En una forma de realización particularmente preferente de la presente invención, los agentes de viscosidad usados como componentes (b) son aquellos que, por extracción de la forma de dosificación con ayuda de una mínima cantidad necesaria de un líquido acuoso, forman un gel que contiene burbujas de aire. Los geles resultantes se distinguen por una apariencia turbia, que proporciona al potencial consumidor abusador una advertencia óptica adicional y le disuade de la administración parenteral del gel.

Opcionalmente, el polímero (C) puede servir también como agente de viscosidad adicional, formando un gel con agua.

También es posible formular los agentes de viscosidad y los otros constituyentes en la forma de dosificación obtenida mediante el procedimiento de preparación según la invención en una disposición tal que se encuentren separados espacialmente los unos de los otros.

Para prevenir y proteger contra el abuso, la forma de dosificación obtenida por el procedimiento según la invención puede además comprender el componente (c), a saber uno o más antagonistas del o de los principios activos susceptibles de abuso, estando presentes los antagonistas preferiblemente separados espacialmente de los restantes constituyentes de la forma de dosificación obtenida mediante el procedimiento según la invención y no produciendo los antagonistas ningún efecto en caso de un uso adecuado.

Antagonistas adecuados para impedir el abuso de los principios activos son conocidos por el experto y pueden estar presentes en la forma de dosificación obtenida mediante el procedimiento de preparación según la invención como tales, o en forma de los derivados correspondientes, en particular ésteres o éteres, o en cada caso en forma compuestos correspondientes fisiológicamente aceptables, en particular en forma de sus sales o solvatos.

Siempre y cuando el principio activo presente en la forma de dosificación sea un opiode, el antagonista utilizado es preferiblemente un antagonista seleccionado del grupo consistente en naloxona, naltrexona, nalmefeno, nalid, nalmexona, nalorfina o nalbufina, en cada caso opcionalmente en forma de un compuesto fisiológicamente aceptable correspondiente, en particular en forma de una base, una sal o un solvato. Siempre y cuando esté previsto un componente (c), se utilizan los antagonistas correspondientes preferiblemente en una cantidad ≥ 1 mg, en especial en una cantidad de 3 a 100 mg, en particular en una cantidad de 5 a 50 mg por cada forma de dosificación, es decir por cada unidad de administración.

Cuando la forma de dosificación obtenida mediante el procedimiento de la invención contiene un estimulante como principio activo, el antagonista es preferiblemente un neuroléptico, en especial al menos un compuesto seleccionado del grupo consistente en haloperidol, prometacina, flufenacina, perfenacina, levomepromacina, tioridacina, peracina, clorpromacina, clorprotixeno, zuclopentixol, flupentixol, protipendil, zotepina, benperidol, pipamperona, melperona y bromoperidol.

La forma de dosificación obtenida por el procedimiento según la invención contiene preferiblemente estos antagonistas en una dosis terapéutica convencional conocida por el experto, en particular en una cantidad de dos a tres veces la dosis convencional por cada unidad de administración.

- Siempre y cuando se utilice conjuntamente el componente (d) para disuadir de y prevenir el abuso de la forma de dosificación obtenida por el procedimiento de la invención, se formula al menos un emético de tal manera que se encuentra preferentemente separado espacialmente de los restantes constituyentes y, con un uso adecuado, no puede producir ningún efecto en el organismo.
- 5 Eméticos adecuados para impedir el abuso de un principio activo son conocidos por el experto y pueden ser utilizados conjuntamente como tales o en forma de sus derivados correspondientes, en particular ésteres o éteres, o en cada caso en forma de compuestos fisiológicamente aceptables correspondientes, en particular en forma de sus sales o solvatos, en la preparación según la invención de las formas de dosificación.
- 10 Preferentemente, en la forma de dosificación obtenida mediante el procedimiento de la invención puede estar presente un emético basado en uno o más constituyentes de radix ipecacuanha (raíz de ipecacuana), preferiblemente basado en el constituyente emetina, por ejemplo aquellos descritos en "Pharmazeutische Biologie – Drogen und ihre Inhaltsstoffe" del profesor Dr. Hildebert Wagner, 2ª edición revisada, editorial Gustav Fischer, Stuttgart, Nueva York, 1982. La descripción correspondiente se introduce aquí como referencia y se considera parte de la divulgación.
- 15 Preferentemente, la forma de dosificación obtenida por el procedimiento de la invención puede contener el emético emetina como componente (d), preferiblemente en una cantidad ≥ 3 mg, en particular ≥ 10 mg y en especial en una cantidad ≥ 20 mg por cada forma de dosificación, es decir por cada unidad de administración. Asimismo puede utilizarse apomorfina como emético para la protección adicional contra el abuso, preferiblemente en una cantidad ≥ 3 mg, en particular ≥ 5 mg y muy especialmente ≥ 7 mg por cada unidad de administración.
- 20 Siempre y cuando la forma de dosificación obtenida por el procedimiento de la invención contenga un componente (e) como sustancia auxiliar adicional para impedir el abuso, el uso de tales colorantes origina una coloración intensa de una solución acuosa correspondiente, en particular cuando se intenta extraer el principio activo para administración parenteral, preferiblemente intravenosa, pudiendo actuar la coloración como un repelente para el potencial consumidor abusador. El abuso oral, que convencionalmente comienza por la extracción acuosa del principio activo, puede ser también impedido mediante esta coloración. Colorantes adecuados y las cantidades requeridas para el necesario efecto
- 25 repelente pueden encontrarse en la WO 03/015531, considerando la divulgación correspondiente parte de la presente divulgación e introduciéndola aquí de esta forma como referencia.
- Siempre y cuando la forma de dosificación obtenida por el procedimiento de la invención contenga el componente (f) como sustancia auxiliar adicional para impedir el abuso, este suplemento de al menos una sustancia amarga y el consecuente perjuicio para el sabor de la forma de dosificación previene adicionalmente el abuso oral y/o nasal.
- 30 Sustancias amargas adecuadas y las cantidades efectivas para su utilización pueden encontrarse en la US-2003/0064099 A1, debiendo ser considerada la descripción correspondiente como tal en la presente solicitud y siendo introducida de esta forma como referencia. Sustancias amargas adecuadas son preferiblemente aceites aromáticos, en especial aceite de menta, aceite de eucalipto, aceite de almendras amargas, mentol, sustancias aromáticas de frutas, preferiblemente sustancias aromáticas de limones, naranjas, limas, pomelos o mezclas de las mismas, y/o benzoato de
- 35 denatonio (Bitrex®). Se prefiere particularmente el benzoato de denatonio.
- En otra forma de realización preferente la forma de dosificación obtenida según la invención no sólo se encuentra en forma de comprimido o cápsula, sino también en forma de un sistema terapéutico osmótico oral (OROS), en especial cuando al menos otro componente (a) - (f) que impide el abuso se encuentra adicionalmente presente.
- 40 Cuando los componentes (c) y/o (d) y/o (f) están presentes en la forma de dosificación, debe tenerse en cuenta que estén formulados de tal forma o que estén presentes en cantidades tan pequeñas que, cuando la forma de dosificación se administra correctamente, éstos no puedan prácticamente ejercer ningún efecto que pueda afectar al paciente o a la eficacia del principio activo.
- 45 Cuando la forma de dosificación obtenida según la invención contiene el componente (d) y/o (f), debe seleccionarse su cantidad de manera que, cuando la forma de dosificación se administra correctamente vía oral, este componente no cause efecto negativo alguno. Cuando, sin embargo, la dosis prevista es excedida en caso de abuso, entonces se producen náuseas y/o un impulso de vómito y/o mal sabor. La cantidad particular de componente (d) y/o (f) aún tolerable por el paciente en el supuesto de una administración oral correcta puede ser determinada por el experto mediante simples ensayos preliminares.
- 50 Cuando, sin embargo, aparte del hecho de que la forma de dosificación obtenida según la invención es prácticamente imposible de pulverizar, está previsto el uso de los componentes (c) y/o (d) y/o (f) para la protección de la forma de dosificación, estos componentes deben ser utilizados preferiblemente en cantidades suficientemente altas para que, cuando la forma de dosificación se administre de forma abusiva, den lugar a efectos negativos intensos para el consumidor abusador. Esto se consigue preferiblemente mediante separación espacial de al menos el principio activo o los principios activos de los componentes (c) y/o (d) y/o (f), de manera que el principio activo o los principios activos se
- 55 encuentra(n) preferiblemente en al menos una subunidad (X) y los componentes (c) y/o (d) y/o (f) se encuentran en al menos una subunidad (Y), y de manera que, cuando la forma de dosificación se administra correctamente, los

componentes (c), (d) y (f) no producen ningún efecto durante la toma y/o en el organismo y el resto de los componentes de la formulación, en particular el componente (C) y opcionalmente (D), son idénticos.

5 Cuando la forma de dosificación obtenida según la invención contiene al menos 2 de los componentes (c) y (d) o (f), éstos pueden estar cada uno presentes en la misma o en diferentes subunidades (Y). Preferiblemente, si están presentes, todos los componentes (c) y (d) y (f) se encuentran en una y la misma subunidad (Y).

10 Subunidades, en el sentido de la presente invención, son formulaciones sólidas que, en cada caso, aparte de las sustancias auxiliares convencionales conocidas por el experto, contienen el o los principios activos, al menos un polímero (C) y el componente opcionalmente presente (D) y opcionalmente al menos uno de los componentes opcionalmente presentes (a) y/o (b) y/o (e), o en cada caso al menos un polímero (C) y opcionalmente (D) y el o los antagonistas y/o el o los eméticos y/o el componente (e) y/o el componente (f) y opcionalmente al menos uno de los componentes opcionalmente presentes (a) y/o (b). Aquí debe tenerse en cuenta, que cada una de las subunidades citadas se formula de acuerdo con el proceso indicado anteriormente.

15 Una ventaja sustancial de la formulación separada de los principios activos de los componentes (c) o (d) o (f) en subunidades (X) e (Y) en la forma de dosificación obtenida según la invención es que, cuando ésta se administra correctamente, los componentes (c) y/o (d) y/o (f) no se liberan prácticamente ni durante la toma ni en el organismo o sólo se liberan en cantidades tan pequeñas que no producen efecto alguno que afecte al paciente o al éxito terapéutico, o que durante el paso por el organismo del paciente sólo se liberan en tales lugares donde no pueden ser suficientemente reabsorbidos para ser efectivos. Preferiblemente, los componentes (c) y/o (d) y/o (f) no se liberan prácticamente en el organismo o pasan desapercibidos para el paciente cuando la forma de dosificación se administra correctamente.

20 El experto entiende que dichas condiciones indicadas anteriormente pueden variar en función de los componentes (c), (d) y/o (f) particulares utilizados y de la formulación de las subunidades o de la forma de dosificación. La formulación óptima para cada forma de dosificación particular puede ser determinada por sencillos ensayos preliminares. Lo que es vital es que cada subunidad contenga el componente de agente aglutinante, es decir el polímero (C) y opcionalmente el componente (D), y haya sido formulada de la forma indicada anteriormente.

25 En el supuesto de que el consumidor abusador, en contra de lo esperado, consiga desmenuzar una forma de dosificación de este tipo obtenida según la invención que contenga los componentes (c) y/o (e) y/o (d) y/o (f) en subunidades (Y), con el fin de un abuso del principio activo, y obtenga un polvo que extraiga con un medio de extracción adecuado, en ese caso obtendrá no sólo el principio activo, sino también el componente (c) y/o (e) y/o (f) y/o (d) particular en una forma en la que no se puede separar fácilmente del principio activo, de manera que cuando la forma de dosificación manipulada se administra, en particular vía oral y/o parenteral, producirá su efecto durante la toma y/o en el organismo combinado con un efecto negativo adicional para el consumidor abusador correspondiente al componente (c) y/o (d) y/o (f) o, cuando se hace el intento de extraer el principio activo, la coloración actuará como repelente y prevendrá el abuso de la forma de dosificación.

30 La formulación de una forma de dosificación en la cual el principio activo o los principios activos se encuentra(n) espacialmente separado(s) de los componentes (c), (d) y/o (e), preferiblemente mediante la formulación en diferentes subunidades, se puede llevar a cabo de muchas formas diferentes, de manera que las subunidades correspondientes pueden estar presentes en la forma de dosificación según la invención en cualquier disposición espacial relativa una con respecto a otra, siempre que las condiciones indicadas anteriormente para la liberación de los componentes (c) y/o (d) se cumplan.

35 El experto entiende que el o los componentes opcionalmente también presentes (a) y/o (b) pueden formularse preferiblemente en la forma de dosificación obtenida según la invención tanto en las subunidades (X) e (Y) particulares como en forma de subunidades independientes correspondientes a las subunidades (X) e (Y), siempre que ni la protección de la forma de dosificación contra el abuso ni la liberación de principio activo, en el supuesto de una correcta administración, sean afectadas por la naturaleza de la formulación y que el polímero (C) y opcionalmente (D) esté incluido en la formulación y la formulación se realice de acuerdo con el procedimiento según la invención indicado anteriormente para alcanzar la dureza necesaria.

40 En una forma de realización preferente de la forma de dosificación obtenida según la invención, las subunidades (X) e (Y) están presentes en forma multiparticulada, siendo preferibles microcomprimidos, microcápsulas, micropellets, granulados, esferoides, perlas o pellets y seleccionándose tanto para la subunidad (X) como para la subunidad (Y) la misma forma, es decir la misma configuración, de tal manera que no es posible separar las subunidades (X) de las (Y), por ejemplo mediante selección mecánica. Las formas multiparticuladas tienen preferiblemente un tamaño de 0,1 a 3 mm, en especial de 0,5 a 2 mm.

45 Las subunidades (X) e (Y) en forma multiparticulada pueden ser también preferiblemente introducidas en una cápsula o ser compactadas para dar un comprimido, realizándose la formulación final en cada caso de manera que las subunidades (X) e (Y) continúen intactas en la forma de dosificación resultante.

Las subunidades (X) e (Y) respectivas en forma multiparticulada con idéntica configuración no deben ser visualmente distinguibles una de otra, de manera que el consumidor abusador no pueda separarlas una de otra mediante simple

clasificación. Esto puede conseguirse, por ejemplo, por aplicación de revestimientos idénticos, los cuales, aparte de esta función de igualación, pueden también tener funciones adicionales, por ejemplo retardar uno o más principios activos o dotar a las subunidades respectivas de un acabado resistente a los jugos gástricos.

5 Las subunidades en forma multiparticulada pueden también estar formuladas como dispersión espesa (slurry) o como suspensión en medios de suspensión farmacéuticos inofensivos como formas de dosificación orales.

En otra forma de realización preferente de la presente invención, la subunidades (X) e (Y) se preparan de tal manera que estén dispuestas en capas una con respecto a la otra.

10 Para este propósito, las subunidades en capas (X) e (Y) están preferiblemente dispuestas horizontal o verticalmente una con respecto a otra, pudiendo estar presentes en la forma de dosificación en cada caso una o más subunidades en capas (X) y una o más subunidades en capas (Y), de forma que, aparte de las secuencias preferentes para las capas (X)-(Y) o (X)-(Y)-(X), cualquier otra secuencia deseada puede ser tomada en consideración, opcionalmente en combinación con capas que contengan los componentes (a) y/o (b).

15 Igualmente preferente es una forma de dosificación preparada según el procedimiento de la invención en la cual la subunidad (Y) forma un núcleo que está completamente envuelto por la subunidad (X), pudiendo haber entre dichas capas una capa de separación (Z). Una estructura así es también adecuada para las formas multiparticuladas indicadas anteriormente, debiendo satisfacer entonces ambas subunidades (X) e (Y) y la capa de separación opcionalmente presente (Z) los requerimientos de dureza según la invención y estando formuladas en una y la misma forma multiparticulada. En otra forma de realización preferente del procedimiento según la invención, la subunidad (X) forma un núcleo, el cual está envuelto por la subunidad (Y), teniendo esta última al menos un canal que va desde el núcleo hasta la superficie de la forma de dosificación.

20 La forma de dosificación formulada según la invención puede contener, entre una capa de la subunidad (X) y una capa de la subunidad (Y), en cada caso una o más, preferiblemente una capa de separación (Z) opcionalmente hinchable, la cual sirve para separar espacialmente la subunidad (X) de la (Y).

25 Siempre y cuando la forma de dosificación formulada según la invención contenga las subunidades en capas (X) e (Y) y una capa de separación opcionalmente presente (Z) en una disposición al menos parcialmente vertical u horizontal, preferentemente la forma de dosificación tiene la forma de un comprimido o un laminado.

30 A este respecto, en una forma de realización particularmente preferente, la totalidad de las superficies libres de la subunidad (Y) y opcionalmente al menos parte de la superficie libre de la o las subunidades (X) y opcionalmente al menos parte de la superficie libre de la o las capas de separación opcionalmente presentes (Z) pueden estar revestidas con al menos una capa barrera (Z'), la cual impide la liberación del componente (c) y/o (e) y/o (d) y/o (f). La capa barrera (Z') debe estar también formulada y preparada de tal manera que cumpla las condiciones de dureza según la invención.

35 Es particularmente preferente una forma de realización de la forma de dosificación preparada según la invención que comprende una disposición vertical u horizontal de las capas de las subunidades (X) e (Y) y al menos una capa de empuje (push layer) (p) situada entre ellas y opcionalmente una capa de separación (Z), en la cual la totalidad de las superficies libres de la estructura de capas, consistente en las subunidades (X) e (Y), la capa de empuje y la capa de separación opcionalmente presente (Z), está provista de un revestimiento semipermeable, el cual es permeable para el medio de liberación, es decir convencionalmente un líquido fisiológico, pero sustancialmente impermeable para el principio activo y para el componente (c) y/o (d) y/o (f), teniendo este revestimiento al menos una abertura en el área de la subunidad (X) para la liberación del principio activo.

40 Forma de dosificación correspondientes son conocidas por el experto, por ejemplo bajo el nombre de sistema terapéutico osmótico oral (OROS), como también lo son los materiales y métodos adecuados para la preparación de la misma a partir de la US 4.612.008, US 4.765.989 y US 4.783.337 entre otras. Las descripciones correspondientes se introducen aquí como referencia y se consideran parte de la divulgación. Decisivo es que estos sistemas según la invención en su preparación se adapten de tal manera que den lugar a una resistencia a la rotura ≥ 500 N.

45 En otra forma de realización preferente, la subunidad (X) de la forma de dosificación preparada según la invención tiene forma de un comprimido, cuyo borde lateral y opcionalmente una de sus dos caras principales están cubiertos con una capa barrera (Z') que contiene el componente (c) y/o (d) y/o (f).

50 El experto entiende que las sustancias auxiliares de la o las subunidades (X) o (Y) y en caso dado de la o las capas de separación (Z) y/o de la o las capas barrera (Z') presentes utilizadas en cada caso para formular la forma de dosificación según la invención varían en función de la disposición de las mismas en la forma de dosificación según la invención, el modo de administración, así como en función del principio activo particular, de los componentes opcionalmente presentes (a) y/o (b) y/o (e) y del componente (c) y/o (d) y/o (f). Los materiales que tienen las propiedades requeridas en cada caso son conocidos en sí para la persona experta en la técnica.

55 Siempre y cuando la liberación del componente (c) y/o (d) y/o (f) a partir de la subunidad (Y) de la forma de dosificación según la invención sea impedida con la ayuda de una envoltura, preferiblemente una capa barrera, la subunidad puede consistir en materiales convencionales conocidos por el experto, siempre que contenga al menos un polímero (C) y

opcionalmente (D) para conseguir la resistencia a la rotura necesaria de la forma de dosificación preparada según la invención.

Si no está prevista una capa barrera correspondiente (Z') para impedir la liberación del componente (c) y/o (d) y/o (f), los materiales de las subunidades deben seleccionarse de tal forma que la liberación del componente (c) y/o (d) particular a partir de la subunidad (Y) sea prácticamente imposible. Los materiales indicados a continuación, que son también adecuados para la formación de la capa barrera, pueden ser utilizados preferiblemente para este propósito.

Materiales preferentes son aquellos seleccionados del grupo que comprende alquilcelulosas, hidroxialquilcelulosas, glucanos, escleroglucanos, mananos, xantanos, copolímeros de poli[bis(p-carboxifenoxi)propano y ácido sebácico, preferiblemente en una relación molar 20:80 (comercialmente accesibles bajo el nombre de Polifeprosan 20[®]), carboximetilcelulosas, éteres de celulosa, ésteres de celulosa, nitrocelulosas, polímeros basados en ácido (met)acrílico, así como sus ésteres, poliamidas, policarbonatos, polialquilenos, polialquilenglicoles, óxidos de polialquileno, tereftalatos de polialquileno, alcoholes polivinílicos, éteres polivinílicos, ésteres polivinílicos, polivinilos halogenados, poliglicólidos, polisiloxanos, así como poliuretanos y sus copolímeros.

Materiales particularmente adecuados pueden seleccionarse del grupo que comprende metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxibutilmetilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa (de bajo, medio o elevado peso molecular), acetato-propionato de celulosa, acetato-butirato de celulosa, acetato-ftalato de celulosa, carboximetilcelulosa, triacetato de celulosa, sulfato de celulosa sódica, polimetacrilato de metilo, polimetacrilato de etilo, polimetacrilato de butilo, polimetacrilato de isobutilo, polimetacrilato de hexilo, polimetacrilato de isodecilo, polimetacrilato de laurilo, polimetacrilato de fenilo, poliacrilato de metilo, poliacrilato de isopropilo, poliacrilato de isobutilo, poliacrilato de octadecilo, polietileno, polietileno de baja densidad, polietileno de alta densidad, polipropileno, polietilenglicol, óxido de polietileno, tereftalato de polietileno, alcohol polivinílico, polivinil isobutil éter, acetato de polivinilo y cloruro de polivinilo.

Copolímeros particularmente adecuados pueden seleccionarse del grupo que comprende copolímeros de metacrilato de butilo y metacrilato de isobutilo, copolímeros de metil vinil éter y de ácido maleico de elevado peso molecular, copolímeros de metil vinil éter y monoetil éter de ácido maleico, copolímeros de metil vinil éter y anhídrido maleico, así como copolímeros de alcohol vinílico y acetato de vinilo.

Otros materiales particularmente adecuados para formular la capa barrera son policaprolactona cargada con almidón (WO98/20073), poliesteramidas alifáticas (DE 19753534 A1, DE 19800698 A1, EP 0820698 A1), poliesteruretanos alifáticos y aromáticos (DE 19822979), polihidroxicanoatos, en particular polihidroxi-butaratos, polihidroxi-valeratos, caseína (DE 4309528), poliláctidos y copoliláctidos (EP 0980894 A1). Las descripciones correspondientes se introducen aquí como referencia y se consideran parte de la divulgación.

Los materiales indicados anteriormente pueden mezclarse opcionalmente con otras sustancias auxiliares convencionales conocidas por el experto, preferiblemente seleccionadas del grupo que comprende plastificantes, lubricantes, antioxidantes, por ejemplo monoestearato de glicerina, derivados de triglicéridos semisintéticos, glicéridos semisintéticos, aceite de ricino hidrogenado, palmitoestearato de glicerina, behenato de glicerina, polivinilpirrolidona, gelatina, estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato sódico, talco, benzoato sódico, ácido bórico y sílice coloidal, ácidos grasos, triglicéridos sustituidos, glicéridos, polioxialquilenglicoles, polialquilenglicoles y derivados de los mismos. Siempre y cuando la forma de dosificación obtenida según la invención contenga una capa de separación (Z'), dicha capa, así como la subunidad (Y) no envuelta, pueden estar formadas preferiblemente por los materiales indicados anteriormente para la capa barrera. El experto entiende que la liberación del principio activo o del componente (c) y/o (d) a partir de la subunidad particular puede ser controlada también mediante el grosor de la capa de separación.

La forma de dosificación obtenida según la invención libera el principio activo de forma controlada. De manera que es preferiblemente adecuada para ser administrada a pacientes dos veces al día.

La forma de dosificación obtenida según la invención puede comprender uno o más principios activos susceptibles de abuso al menos parcialmente en una forma de liberación adicionalmente retardada, pudiendo conseguirse el retardo con ayuda de materiales y métodos convencionales conocidos por el experto, por ejemplo mediante inclusión del principio activo en una matriz retardante o mediante la aplicación de uno o más revestimientos retardantes. Sin embargo, la liberación del principio activo debe ser controlada de forma tal que las condiciones indicadas anteriormente se cumplan en cada caso, por ejemplo que, en el supuesto de una correcta administración de la forma de dosificación, el principio activo o los principios activos sean liberados prácticamente de forma completa antes de que los componentes (c) y/o (d) opcionalmente presentes puedan producir un efecto perjudicial. Además, el suplemento de materiales retardantes no debe suponer ningún perjuicio para la resistencia a la rotura necesaria.

La liberación controlada a partir de la forma de dosificación obtenida según la invención puede conseguirse preferiblemente mediante la inclusión del principio activo en una matriz. Las sustancias auxiliares que actúan como materiales de matriz controlan la liberación del principio activo. Materiales de matriz pueden ser, por ejemplo, materiales hidrófilos, a partir de los cuales la liberación de principio activo ocurre principalmente por difusión, o materiales hidrófobos, a partir de los cuales la liberación de principio activo ocurre principalmente por difusión a través de los poros de la matriz.

5 Como materiales de matriz pueden utilizarse materiales hidrófilos fisiológicamente aceptables conocidos por el experto. Como materiales de matriz hidrófilos se utilizan preferiblemente polímeros, en particular éteres de celulosa, ésteres de celulosa y/o resinas acrílicas. En particular, como materiales de matriz se utilizan etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroximetilcelulosa, ácido poli(met)acrílico y/o derivados de los mismos, tales como sales, amidas o ésteres de los mismos.

10 Igualmente se utilizan preferiblemente materiales de matriz formados a partir de materiales hidrófobos tales como polímeros hidrófobos, ceras, grasas, ácidos grasos de cadena larga, alcoholes grasos o ésteres o éteres correspondientes o mezclas de los mismos. Como materiales hidrófobos se utilizan con especial preferencia monoglicéridos o diglicéridos de ácidos grasos C12-C30 y/o alcoholes grasos C12-C30 y/o ceras o mezclas de los mismos.

También es posible utilizar mezclas de los materiales hidrófilos e hidrófobos indicados anteriormente como materiales de matriz.

15 Además, componentes de agente aglutinante, es decir los componentes (C) y el componente opcionalmente presente (D), los cuales sirven para alcanzar la resistencia a la rotura de al menos 500 N necesaria según la invención, pueden también servir ya como materiales de matriz adicionales.

20 Siempre y cuando la forma de dosificación obtenida según la invención esté prevista para una administración oral, esta puede tener también preferiblemente un revestimiento resistente a los jugos gástricos que se disuelva en función del pH de la zona de liberación. Mediante este revestimiento se puede conseguir que la forma de dosificación según la invención pase a través del estómago sin disolverse y que el principio activo se libere primero en el intestino. El revestimiento resistente a los jugos gástricos se disuelve preferiblemente a un valor pH entre 5 y 7,5.

25 Materiales y métodos correspondientes para retardar los principios activos, así como para la aplicación de revestimientos resistentes a los jugos gástricos, son conocidos por el experto, por ejemplo a partir de "Coated Pharmaceutical Dosage Forms - Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials" de Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Gerhart, 1ª edición, 1998, Medpharm Scientific Publishers. La descripción correspondiente de la bibliografía se introduce aquí como referencia y se considera parte de la divulgación.

Método para determinar la resistencia a la rotura

30 Con el fin de verificar si un material puede ser utilizado como agente aglutinante, es decir como componente (C) o (D), el material se comprime para formar un comprimido con un diámetro de 10 mm y una altura de 5 mm usando una fuerza de 150 N a una temperatura que corresponde al menos a la temperatura de ablandamiento del material y determinada con ayuda de un diagrama de calorimetría diferencial de barrido (DSC) del material. Con los comprimidos así preparados se determina la resistencia a la rotura mediante el aparato descrito a continuación en concordancia con el método para la determinación de la resistencia a la rotura de comprimidos publicado en la Farmacopea Europea 1997, página 143,144, método n° 2.9.8.

35 Como aparato de medida se utiliza una máquina para prueba de materiales de la firma Zwick "Zwick Z2.5", máquina para prueba de materiales con una Fmax de 2,5 kN, con un recorrido transversal máximo de 1.150 mm, el cual se gradúa mediante una disposición con ayuda de una columna y un husillo, un espacio de trabajo libre posterior de 100 mm y una velocidad de prueba graduable desde 0,1 hasta 800 mm/min y un programa de software: testControl. Para la medición se utiliza un émbolo buzo con insertos enroscables y un cilindro (diámetro 10 mm), un medidor de fuerza ejercida, Fmax 1 kN, 8 mm de diámetro, clase 0,5 a partir de 10 N, clase 1 a partir de 2 N según ISO 7500-1, con certificado de prueba del fabricante M según DIN 55350-18 (Zwick-fuerza bruta Fmax 1,45 kN) (todos estos son aparatos de la firma Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, Alemania) con el número de pedido BTC-FR 2.5 TH. D09 para la máquina para prueba, el número de pedido BTC-LC 0050N. P01 para el medidor de fuerza ejercida, el número de pedido BO 70000 S06 para el sistema de centrado.

45 La figura 2 muestra la medida de la resistencia a la rotura de un comprimido, en particular el sistema de ajuste (6') del comprimido (4') utilizado para ello antes de y durante la medida. Para ello se fija el comprimido (4') entre la placa de presión superior (1') y la placa de presión inferior (3') del sistema para ejercer fuerza, no representado, con ayuda de dos sistemas de sujeción (2') compuestos de dos partes cada uno, los cuales (no se muestra) se fijan cada uno a las placas de presión superior e inferior después de ajustar la distancia (5') necesaria para la colocación y para el centrado del comprimido utilizado para la medición. Para el ajuste de la distancia (5'), los sistemas de sujeción compuestos de dos partes pueden cada uno moverse horizontalmente hacia fuera o hacia dentro sobre la placa de presión a la que están fijados.

55 Los comprimidos considerados resistentes a la rotura bajo la acción de una fuerza determinada incluyen también aquellos en los que no puede detectarse ninguna rotura, pero han sufrido en caso dado una deformación plástica bajo la acción de la fuerza.

En las formas de dosificación obtenidas según la invención se mide la resistencia a la rotura según el método de medida indicado, examinándose igualmente formas de dosificación diferentes de los comprimidos.

A continuación se explica la invención mediante ejemplos. Dichas explicaciones son puramente a modo de ejemplo y no restringen el concepto general de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

Componentes	cada comprimido	lote completo
Clorhidrato de tramadol	205,0 mg	6,13 g
Óxido de polietileno, NF, PM 7000000 (Polyox WSR 303, Dow Chem.)	381,0 mg	11,38 g
Peso total	586,0 mg	17,51 g

5

En una mezcladora de caída libre se mezclaron clorhidrato de tramadol y óxido de polietileno en polvo. A continuación se compactó la mezcla con aplicación de ultrasonidos y con aplicación de la fuerza indicada a continuación para obtener comprimidos. Para dicho propósito se utilizó la siguiente máquina:

Prensa: Branson WPS, 94-003-A, neumática (Branson Ultraschall, Dietzenbach, Alemania)

10 Generador (2.000 W): Branson PG-220A, 94-001-A análogo (Branson Ultraschall)

El diámetro del sonotrodo era de 12 mm. La superficie de presión era plana.

La mezcla se depositó en una matriz con un diámetro de 12 mm. El fondo de la matriz sirvió de estampado inferior con una superficie de presión plana de 12 mm de diámetro.

Los siguientes parámetros fueron seleccionados para la plastificación de la mezcla:

15 Frecuencia: 20 Hz

Amplitud: 50%

Fuerza: 250 N

La aplicación de ultrasonidos y de fuerza duró 0,5 segundos, llevándose a cabo la aplicación de ultrasonidos y de fuerza al mismo tiempo con ayuda del sonotrodo.

20 La resistencia a la rotura de los comprimidos se determina con el aparato indicado de acuerdo con el método indicado. No se produjo rotura alguna cuando se aplicó una fuerza de 500 N. El comprimido no pudo ser desmenuzado utilizando un martillo, ni con la ayuda de un mortero y una mano de mortero.

25 La liberación *in vitro* del principio activo a partir de la preparación se determinó en un aparato agitador de paletas planas con sistema de descenso en concordancia con la Farmacopea Europea. La temperatura del medio de liberación era de 37°C y la velocidad de rotación del agitador de 75 min⁻¹. El medio de liberación utilizado fue 600 ml de jugo intestinal, pH 6,8. La cantidad de principio activo liberada al medio en cada caso en un momento concreto se determinó espectrofotométricamente.

Tiempo	Cantidad de principio activo liberada Tramadol
30 min	13%
240 min	51%
480 min	76%
720 min	100%

Ejemplo 2

Componentes	cada comprimido	lote completo
Clorhidrato de tramadol	100,0 mg	10,0 g
Óxido de polietileno, NF, PM 7000000 (Polyox WSR 303, Dow Chem., Fine powder)	200,0 mg	20,0 g
Peso total	300,0 mg	30,0 g

En una mezcladora de caída libre se mezclaron en forma de polvo clorhidrato de tramadol y óxido de polietileno en polvo. A continuación se compactó la mezcla con aplicación de ultrasonido y con aplicación de la fuerza indicada a continuación, como en el ejemplo 1, para obtener comprimidos. Para dicho propósito se utilizó la siguiente máquina:

Prensa: Branson 2000 aemc (Branson Ultraschall, Dietzenbach, Alemania)

5 Generador (2.000 W): Branson 2000b, digital 20:2.2 (Branson Ultraschall)

El diámetro del sonotrodo era de 10 mm con un radio de curvatura cóncavo de 8 mm.

Los siguientes parámetros fueron seleccionados para la plastificación y compactación de la mezcla en 3 etapas:

1ª etapa:

Fuerza de amplitud: 75% para 0,15 segundos

10 Frecuencia: 20 Hz

Fuerza: 970 N

2. etapa:

Fuerza de amplitud: 32,5% para 0,55 segundos

Frecuencia: 20 Hz

15 Fuerza: 970 N

3. etapa:

Fuerza: 970 N para 2,3 segundos

sin aplicación de ultrasonidos

20 La resistencia a la rotura de los comprimidos se determina con el aparato indicado de acuerdo con el método indicado. No se produjo rotura alguna cuando se aplicó una fuerza de 500 N. El comprimido no pudo ser desmenuzado utilizando un martillo, ni con la ayuda de un mortero y una mano de mortero.

25 La liberación *in vitro* del principio activo a partir de la preparación se determinó en un aparato agitador de paletas planas con sistema de descenso en concordancia con la Farmacopea Europea. La temperatura del medio de liberación era de 37°C y la velocidad de rotación del agitador de 75 min⁻¹. El medio de liberación utilizado fue 600 ml de jugo intestinal, pH 6,8. La cantidad de principio activo liberada al medio en cada caso en un momento concreto se determinó espectrofotométricamente.

Tiempo	Cantidad de principio activo liberada Tramadol
30 min	17,1%
240 min	60,6%
480 min	84,0%
720 min	94,2%

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para la preparación de una forma de dosificación sólida a prueba de abuso que contiene al menos un principio activo susceptible de abuso (A) y al menos un agente aglutinante con una resistencia a la rotura igual o mayor que 500 N, caracterizado porque una mezcla que comprende el principio activo y el aglutinante se somete a ultrasonidos y a una fuerza.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la forma de dosificación es una forma de dosificación oral, preferiblemente un comprimido.
- 10 3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la forma de dosificación se prepara en forma multiparticulada, preferiblemente en forma de microcomprimidos, micropellets, granulados, micropartículas, esféroides, perlas o pellets, que opcionalmente se compactan en comprimidos o se llenan en cápsulas.
4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque como agente aglutinante se utiliza al menos un polímero sintético o natural (C) y opcionalmente al menos una cera (D), en cada caso con una resistencia a la rotura de al menos 500 N.
- 15 5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque como polímero (C) se utiliza al menos un polímero seleccionado del grupo que comprende óxido de polietileno, óxido de polimetileno, óxido de polipropileno, polietileno, polipropileno, cloruro de polivinilo, policarbonato, poliestireno, poliacrilato, sus copolímeros y sus mezclas, preferiblemente óxido de polietileno.
6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el óxido de polietileno (C) tiene un peso molecular de al menos 0,5 millones.
- 20 7. Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque el peso molecular del óxido de polietileno (C) es de al menos 1 millón, preferiblemente de 1-15 millones, en particular de al menos 5 millones.
8. Procedimiento según una de las reivindicaciones 4 a 7, caracterizado porque como cera (D) se utiliza al menos una cera natural, semisintética o sintética con un punto de ablandamiento de al menos 60°C, preferiblemente de al menos 80°C.
- 25 9. Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque como cera (D) se utiliza cera de carnauba o cera de abeja.
10. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque el o los componentes de agente aglutinante (C) y opcionalmente (D) se utilizan en cantidades tales que se obtiene una forma de dosificación que tiene una resistencia a la rotura de al menos 500 N
- 30 11. Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado porque el o los componentes de agente aglutinante se utilizan en una cantidad de al menos un 20% en peso, preferiblemente de al menos un 35% en peso, en particular de un 50 a un 99,9% en peso, con respecto al peso total de la forma de dosificación.
12. Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado porque el o los componentes de agente aglutinante se utilizan en una cantidad de al menos un 60% en peso con respecto al peso total de la forma de dosificación.
- 35 13. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque como principio activo (A) se utiliza al menos un principio activo seleccionado del grupo que comprende opioides, tranquilizantes, estimulantes, barbitúricos, otros narcóticos y derivados fisiológicamente aceptables de los mismos.
14. Procedimiento según la reivindicación 13, caracterizado porque como derivados fisiológicamente aceptables se utilizan sales, solvatos, ésteres, éteres o amidas.
- 40 15. Procedimiento según la reivindicación 13 ó 14, caracterizado porque como principio activo susceptible de abuso (A) se utiliza oxicodona, morfina, hidromorfona, tramadol, metilfenidato o sales fisiológicamente aceptables de los mismos, preferiblemente clorhidratos.
16. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado porque para la preparación de la forma de dosificación se utilizan conjuntamente otras sustancias auxiliares convencionales (B) adicionales.
- 45 17. Procedimiento según la reivindicación 16, caracterizado porque como sustancias auxiliares (B) se utilizan conjuntamente plastificantes, preferiblemente un polietilenglicol de bajo peso molecular, antioxidantes y/o polímeros hidrófilos y/o polímeros hidrófobos.
18. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado porque se aplica ultrasonido con una frecuencia de 1 kHz a 2 MHz, preferiblemente de 10 a 75 kHz.

- 19.** Procedimiento según la reivindicación 18, caracterizado porque se aplica ultrasonido con una frecuencia de 20 a 40 kHz.
- 20.** Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 19, caracterizado porque para la aplicación de ultrasonido existe un contacto directo entre la mezcla y el sonotrodo del aparato de ultrasonidos.
- 5 **21.** Procedimiento según la reivindicación 20, caracterizado porque el sonotrodo toca la mezcla.
- 22.** Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 21, caracterizado porque se aplica el ultrasonido el tiempo suficiente hasta que se produzca al menos un ablandamiento del agente aglutinante.
- 23.** Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 22, caracterizado porque la aplicación de fuerza sobre la mezcla se realiza mediante compactación de la mezcla durante o después de la aplicación de ultrasonidos.
- 10 **24.** Procedimiento según la reivindicación 23, caracterizado porque para la compactación de la mezcla se aplica una fuerza el tiempo suficiente hasta que la forma de dosificación tenga una resistencia a la rotura de al menos 500 N.
- 25.** Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 24, caracterizado porque la mezcla se moldea mediante compactación.
- 15 **26.** Procedimiento según la reivindicación 25, caracterizado porque el moldeado de la mezcla se realiza con ayuda de matriz y estampa, mediante extrusión y con ayuda de rodillos y/o calandrado.
- 27.** Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 26, caracterizado porque la compactación se realiza con ayuda del sonotrodo que actúa como estampador.
- 28.** Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 27, caracterizado porque la mezcla tiene adicionalmente al menos uno de los siguientes componentes a) a f):
- 20 (a) al menos una sustancia que irrita las fosas nasales y/o la faringe,
- (b) al menos un agente de aumento de viscosidad, el cual, en un extracto obtenido a partir de la forma de dosificación con ayuda de una mínima cantidad necesaria de un líquido acuoso, forma un gel, que preferiblemente continúa siendo distinguible visualmente cuando se añade a una cantidad adicional de líquido acuoso,
- (c) al menos un antagonista para el principio activo o los principios activos susceptibles de abuso,
- 25 (d) al menos un emético,
- (e) al menos un colorante como agente aversivo,
- (f) al menos una sustancia amarga.

