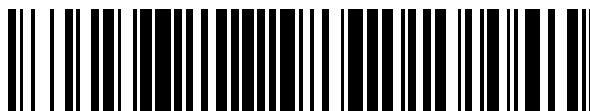


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 039**

51 Int. Cl.:
A61K 31/485 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **03772256 .8**
96 Fecha de presentación: **24.10.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1560585**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.08.2005**

54 Título: **Forma farmacéutica a prueba de abuso**

30 Prioridad:
25.10.2002 DE 10250088

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.10.2012

73 Titular/es:
**GRÜNENTHAL GMBH
ZIEGLERSTRASSE 6
52078 AACHEN, DE**

72 Inventor/es:
**BARTHOLOMÄUS, Johannes y
LANGNER, Klaus-Dieter**

74 Agente/Representante:
Aznárez Urbieto, Pablo

ES 2 389 039 T3

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

DESCRIPCIÓN

Forma farmacéutica a prueba de abuso.

5 La presente invención se refiere a una forma farmacéutica sólida a prueba de abuso que incluye al menos un principio activo de abuso potencial y al menos un antagonista de dicho principio activo separado físicamente de éste, donde el o los principios activos se encuentran en al menos una subunidad (a) y el o los antagonistas se encuentran en al menos una subunidad (b) y donde, en caso de una administración conforme a lo prescrito, el antagonista o los antagonistas de la subunidad (b) prácticamente no son liberados en el cuerpo.

10 Numerosos principios activos farmacéuticos, además de una excelente eficacia en su campo de aplicación correspondiente, también presentan un potencial de abuso, es decir, pueden ser utilizados por una persona para provocar efectos que no se corresponden con su uso medicinal previsto.

Por ejemplo, los opiáceos, que presentan una excelente eficacia para combatir dolores fuertes a muy fuertes, con frecuencia son utilizados para provocar estados de euforia de tipo embriaguez.

15 Normalmente, las formas farmacéuticas orales que contienen estos principios activos de abuso potencial no conducen al efecto deseado por el abusador aunque éste ingiera una gran cantidad de los mismos, ya que los principios activos sólo llegan a la sangre de forma muy lenta. No obstante, para facilitar el abuso, el abusador tritura las formas farmacéuticas correspondientes, por ejemplo en un mortero, y se las administra a través de la nariz, por ejemplo por inhalación. En otra forma de abuso, el principio activo del polvo obtenido por la trituración de la forma farmacéutica se extrae con ayuda de un líquido preferentemente acuoso y la solución resultante se administra vía parenteral, en particular vía intravenosa, en caso dado después de filtrarla con un algodón o una celulosa. En comparación con la administración oral, en estas formas de administración se produce una aceleración de la afluencia del principio activo, con el resultado deseado por el abusador.

20

25 Para evitar esta forma de abuso, en el documento WO 97/33566 se propone una forma de realización en forma de un sistema terapéutico osmótico oral con un núcleo en dos capas, donde la primera capa del núcleo, que está orientada hacia la abertura del sistema, incluye un analgésico opioide, y donde la segunda capa incluye un antagonista para este analgésico opioide y al mismo tiempo ejerce la función de empuje, es decir, la función de hacer salir por empuje el analgésico de la capa correspondiente por la abertura del sistema.

El documento US 6.277.384 B1 proporciona una forma farmacéutica que contiene una combinación de un agonista opioide y un antagonista opioide en una proporción determinada que, en caso de administración a una persona adicta, provoca un efecto negativo.

30 En el documento US 6.228.863 se describe una forma farmacéutica que contiene una combinación de un agonista opioide y un antagonista opioide cuya formulación se selecciona de modo que los dos compuestos sólo pueden ser extraídos juntos de la forma farmacéutica y a continuación es necesario un procedimiento en al menos dos etapas para separarlos.

35 Todas estas formas galénicas descritas en el estado actual de la técnica tienen la desventaja de que, además de liberar el principio activo, también se libera en cada caso el antagonista correspondiente, incluso en caso de una administración conforme a lo prescrito. Por ello, la eficacia del agonista opioide disminuye y es necesario aumentar su cantidad en la forma farmacéutica para lograr una terapia satisfactoria del paciente. Esto implica un aumento del riesgo de que aparezcan síntomas concomitantes en comparación con las formas farmacéuticas que no contienen ningún antagonista opioide.

40 Además, en principio es deseable no someter al paciente a la carga adicional de la parte liberada del antagonista opioide en caso de una administración conforme a lo prescrito de una forma farmacéutica de este tipo.

Por tanto, el objeto de la presente invención es proponer una forma galénica que no presente estas desventajas del estado actual de la técnica.

45 Este objeto se resuelve mediante la forma galénica sólida a prueba de abuso según la invención definida en las reivindicaciones, que incluye al menos un principio activo de abuso potencial y al menos un antagonista de dicho principio activo separado físicamente de éste, donde el o los principios activos se encuentran en al menos una subunidad (a) y el o los antagonistas se encuentran en al menos una subunidad (b) y donde, en caso de una administración conforme a lo prescrito, el antagonista o los antagonistas de la subunidad (b) prácticamente no son liberados en el cuerpo.

50 En el sentido de la presente invención, las subunidades son formulaciones sólidas que, además de las sustancias auxiliares usuales conocidas por los especialistas, sólo incluyen el o los principios activos o sólo el o los antagonistas. Los especialistas conocen métodos para producir subunidades correspondientes, por ejemplo 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 se incorpora aquí como referencia y se considera parte de la descripción.

5 La forma farmacéutica según la invención puede presentar en sus subunidades (a) y (b) uno o más principios activos de abuso potencial o uno o más antagonistas, respectivamente. Preferentemente la forma farmacéutica según la invención presenta en las subunidades correspondientes un único principio activo y un único antagonista para este principio activo, respectivamente.

10 Los principios activos farmacéuticos de abuso potencial, al igual que la cantidad a utilizar de los mismos y los procedimientos para su producción, son conocidos por los especialistas y pueden estar contenidos en la forma galénica según la invención como tales, en forma de derivados correspondientes, en particular de ésteres o éteres, o en cada caso en forma de compuestos fisiológicamente compatibles correspondientes, en particular en forma de sales o solvatos.

La forma farmacéutica según la invención es particularmente adecuada para evitar el abuso de un principio activo farmacéutico seleccionado de entre el grupo consistente en opiáceos, opioides, estimulantes y otros narcóticos.

15 La forma farmacéutica según la invención es especialmente adecuada para impedir el abuso de opiáceos, opioides y otros narcóticos seleccionados de entre el grupo consistente en N-{1-[2-(4-etil-5-oxo-2-tetrazolin-1-il)etil]-4-metoximetil-4-piperidil}propionanilida (alfentanilo), alilprodina, alfaprodina, 2-dietilaminopropiofenona (amfepramona), (\pm)- α -metilfenetilamina (anfetamina), 2-(α -metilfenetilamino)-2-fenilacetnitrilo (anfetaminilo), anileridina, apocodeína, bencilmorfina, becitrámda, 17-ciclopropilmetil-4,5 α -epoxi-7 α [(S)-1-hidroxi-1,2,2-trimetilpropil]-6-metoxi-6,14-*endo*-etanomorfinan-3-ol (buprenorfina), butorfanol, (1S,2S)-2-amino-1-fenil-1-propanol (catina / D-norpseudoefedrina),
 20 clonitaceno, (-)-metil-[3 β -benzoiloxi-2 β (1 α H,5 α H)-tropanocarboxilato] (cocaína), 4,5 α -epoxi-3-metoxi-17-metil-7-morfinen-6 α -ol (codeína), ciclorfano, ciprenorfina, desomorfina, dextromoramida, (+)-(1-bencil-3-dimetilamino-2-metil-1-fenilpropil)-propionato (dextropropoxifeno), dezocina, diampromida, diamorfona, 4,5 α -epoxi-3-metoxi-17-metil-6 α -morfinanol (dihidrocódigoína), 4,5 α -epoxi-17-metil-3,6 α -morfinanodiol (dihidromorfina), dimenoxadol, dimefetamol, dimetiltiambuteno, dioxafetilbutirato, dipipanona, (6aR,10aR)-6,6,9-trimetil-3-pentil-6a,7,8,10a-tetrahidro-6H-
 25 benzo[c]cromen-1-ol (dronabinol), eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, 4,5 α -epoxi-3-etoxi-17-metil-7-morfinen-6 α -ol (etilmorfina), etonitaceno, 4,5 α -epoxi-7 α -(1-hidroxi-1-metilbutil)-6-metoxi-17-metil-6,14-*endo*-eteno-morfinan-3-ol (etorfina), N-etil-3-fenil-8,9,10-trinorboman-2-ilamina (fencanfamina), 7-[2-(α -metilfenetilamino)etil]teofilina (fenetilina), 3-(α -metilfenetilamino)propionitrilo (fenproporex), N-(1-fenetil-4-piperidil)-propionanilida (fentanilo), heroína, 4,5 α -epoxi-3-metoxi-17-metil-6-morfinanona (hidrocódigoína), 4,5 α -epoxi-3-hidroxi-17-metil-6-morfinanona (hidromorfona),
 30 hidroxipetidina, isometadona, hidroximetilmorfinano, 1-[4-(3-hidroxifenil)-1-metil-4-piperidil]-1-propanona (cetobemidona), acetato de (3S,6S)-6-dimetilamino-4,4-difenilheptan-3-ilo (levacetilmetadol (LAAM)), (-)-6-dimetilamino-4,4-difenil-3-heptanona (levometadona), (-)-17-metil-3-morfinanol (levorfanol), levofenacilmorfano, lofentanilo, 5-(4-clorofenil)-2,5-dihidro-3H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ol (mazindol), N-(3-cloropropil)- α -metilfenetilamina (mefenorex), meperidina, meptazinol, metazocina, metilmorfina, N, α -dimetilfenetilamina (metanfetamina), (\pm)-6-dimetilamino-4,4-difenil-3-heptanona (metadona), 2-fenil-2-(2-piperidil)acetato de metilo (metilfenidato), 3,3-dietil-5-metil-2,4-piperidinadiona (metiprilona), 2-(benzidriilsulfonil)acetamida (modafinilo), 4,5 α -epoxi-17-metil-7-morfinen-3,6 α -diol (morfina), mirofina, (\pm)-*trans*-3-(1,1-dimetilheptil)-7,8,10,10 α -tetrahidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-6H-dibenzo [b, d]piran-9(6 α H)-ona (nabilona), nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, 6-dimetilamino-4,4-difenil-3-hexanona (normetadona), normorfina, norpipanona, jugo coagulado de las plantas pertenecientes a la especie *Papaver somniferum* (opio), 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*) (*Papaver somniferum*), *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), 1-metil-4-fenil-4-piperidincarboxilato de etilo (petidina), fenadoxona, fenomorfanol, fenazocina, fenoperidina, piminodina, folcódigoína, 3-metil-2-fenilmorfolina (fenmetrazina), α , α -dimetilfenetilamina (fentermina),
 45 alcohol α -(2-piperidil)benzidrílico (pipradol), 1'-(3-cian-3,3-difenilpropil)[1,4'-bipiperidin]-4'-carboxamida (piritramida), profadol, proheptacina, promedol, properidina, propoxifeno, N-(1-metil-2-piperidinoetil)-N-(2-piridil)propionamida, 3-[4-metoxicarbonil-4-(N-fenilpropanamido)piperidil]propanoato de metilo (remifentanilo), N-{4-metoximetil-1-[2-(2-tienil)etil]-4-piperidil}propionanilida (sufentanilo), 2-dimetilamino-1-fenil-3-ciclohexen-1-carboxilato de etilo (tilidina (cis y trans)), tramadol, (1R*,2R*)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, (1R,2R,4S)-2-(dimetilamino)-metil-4-(p-fluorobenciloxi)-1-(m-metoxifenil)-ciclohexanol, en cada caso opcionalmente en forma de sus compuestos estereoisoméricos correspondientes y derivados correspondientes, en particular ésteres o éteres, y en cada caso compuestos fisiológicamente compatibles, en particular sales y solvatos.

55 Por ejemplo, los documentos EP-A-693475 y EP-A-780369 dan a conocer compuestos (1R*,2R*)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol y (1R,2R,4S)-2-(dimetilamino)-metil-4-(p-fluorobenciloxi)-1-(m-metoxifenil)ciclohexanol, sus compuestos fisiológicamente compatibles, en particular sus clorhidratos, y también procedimientos para su preparación. Las descripciones correspondientes se incorporan aquí como referencia y se consideran parte de la descripción.

La forma farmacéutica según la invención es adecuada para impedir el abuso de estimulantes, preferentemente estimulantes seleccionados de entre el grupo consistente en anfetamina, norpseudoefedrina, metilfenidato y en cada

caso opcionalmente sus compuestos fisiológicamente compatibles correspondientes, en particular sus bases, sales y solvatos.

5 Los antagonistas de los principios activos correspondientes adecuados para impedir el abuso de éstos son conocidos por los especialistas y pueden estar incluidos en la forma farmacéutica según la invención como tales o en forma de los derivados correspondientes, principalmente ésteres o éteres, o en cada caso en forma de compuestos correspondientes fisiológicamente compatibles, principalmente en forma de sales o solvatos, en las cantidades usuales conocidas por los especialistas.

10 Cuando la subunidad (a) presenta como principio activo un opiáceo o un opiáceo, como antagonista en la subunidad (b) se utiliza preferentemente naloxona, naltrexona, nalmefene, nalid, nalmexona, nalorfina o nalbufina, en cada caso opcionalmente en forma de un compuesto fisiológicamente compatible correspondiente, principalmente en forma de una base, una sal o un solvato. Preferentemente, la forma farmacéutica según la invención presenta los antagonistas correspondientes en una cantidad ≥ 10 mg, de forma especialmente preferente en una cantidad de 10 a 100 mg, de forma totalmente preferente en una cantidad de 10 a 50 mg por forma farmacéutica, es decir, por dosis unitaria.

15 Cuando la subunidad (a) presenta como principio activo un estimulante, el antagonista de la subunidad (b) consiste preferiblemente en un agente neuroléptico, preferentemente seleccionado de entre el grupo consistente en haloperidol, prometazina, flufenazina, perfenazina, levomepromazina, tioridazina, perazina, clorpromazina, clorprotixina, zuclopentixol, flupentixol, protipendilo, zotepina, benperidol, pipamperona, melperona y bromperidol. Preferentemente, la forma farmacéutica según la invención presenta los antagonistas correspondientes en una dosificación terapéutica habitual conocida por los especialistas, de forma especialmente preferente en una cantidad entre el doble y el triple de la dosis habitual por dosis unitaria.

Otro aspecto esencial de la presente invención consiste en que, en caso de una administración conforme a lo prescrito, el antagonista de la subunidad o las subunidades (b) de la forma farmacéutica según la invención prácticamente no se libera en el cuerpo.

25 Los especialistas conocen que las condiciones de formulación necesarias para ello pueden variar en función de los antagonistas utilizados en cada caso y de la formulación de la subunidad (b) o de la forma farmacéutica. La formulación óptima para cada antagonista se puede determinar mediante sencillos ensayos previos.

30 Cuando la forma farmacéutica según la invención se manipula con el fin de una toma abusiva del principio activo, por ejemplo triturándola en un mortero y en caso dado extrayendo el polvo así obtenido con un medio de extracción adecuado, junto con el principio activo también se obtiene el antagonista en una forma en la que no se puede separar sencillamente del principio activo, de modo que, en caso de administración de la forma farmacéutica manipulada, en particular en caso de administración nasal y/o parenteral, el principio activo no puede desarrollar el efecto deseado por el abusador.

35 La formulación de la forma farmacéutica según la invención se puede llevar a cabo de múltiples modos mediante métodos usuales conocidos por los especialistas, pudiendo encontrarse las subunidades (a) y (b) en la forma farmacéutica según la invención en cualquier disposición espacial entre sí, siempre que esté asegurado que el antagonista prácticamente no sea liberado en el cuerpo. Los especialistas conocen métodos para la formulación de las formas farmacéuticas, por ejemplo por "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 se incorpora aquí como referencia y se considera parte de la descripción.

40 En una forma de realización de la forma farmacéutica según la invención, las dos subunidades (a) y (b) están presentes en forma multiparticulada, siendo preferentes las microtabletas, microcápsulas, micropellas, granulados, esféroides, perlas o pellas, y eligiéndose la misma forma, es decir, la misma configuración, tanto para la subunidad (a) como para la subunidad (b) con el fin de que no sea posible separar las subunidades (a) y (b) por selección mecánica. Las formas multiparticuladas presentan preferentemente un tamaño de 0,1 a 3 mm, de forma especialmente preferente de 0,5 a 2 mm.

Preferentemente, las subunidades (a) y (b) en forma multiparticulada también se pueden introducir en una cápsula, suspender en un líquido o en un gel o comprimir en una tableta, obteniéndose las formulaciones finales correspondientes de modo que las subunidades (a) y (b) también se mantienen en la forma farmacéutica resultante.

50 Las subunidades (a) y (b) multiparticuladas correspondientes con una conformación idéntica tampoco deben ser distinguibles entre sí visualmente, para que el abusador no las pueda separar por simple selección. Esto se puede asegurar, por ejemplo, mediante la aplicación de revestimientos idénticos, que además de esta función de igualación también pueden desempeñar otras funciones, por ejemplo retardar uno o más principios activos o una cubierta de las diferentes subunidades resistente a los jugos gástricos.

55 En otra forma de realización preferente de la presente invención, las subunidades (a) y (b) están dispuestas entre sí en cada caso en forma de capas.

5 Para ello, las subunidades (a) y (b) en forma de capa están dispuestas en la forma farmacéutica según la invención preferentemente en posición vertical u horizontal entre sí, pudiendo haber en cada caso también una o más subunidades (a) en forma de capa y una o más subunidades (b) en forma de capa en la forma farmacéutica, de modo que, además de las ordenaciones de capas preferentes (a)-(b) o (a)-(b)-(a), también entra en consideración cualquier otra ordenación de capa para las capas.

También es preferente una forma farmacéutica según la invención en la que la subunidad (b) forma un núcleo completamente envuelto por la subunidad (a). Una estructura correspondiente preferentemente también es adecuada para las formas multiparticuladas arriba mencionadas, en cuyo caso las dos subunidades (a) y (b), y también una capa de separación (c) dado el caso presente entre éstas, están formuladas en una misma forma multiparticulada.

10 En otra forma de realización de la forma farmacéutica según la invención, la subunidad (a) forma un núcleo envuelto por la subunidad (b), presentando esta última al menos un canal que conduce desde el núcleo hasta la superficie de la forma farmacéutica.

15 La forma farmacéutica según la invención puede presentar en cada caso, entre una capa de la subunidad (a) y una capa de la subunidad (b), una o más capas de separación (c) (preferentemente una) dado el caso hinchables, para separar físicamente la subunidad (a) de la subunidad (b).

20 Cuando la forma farmacéutica según la invención presenta las subunidades (a) y (b) en forma de capa y también una capa de separación (c) dado el caso presente en una disposición al menos parcialmente vertical u horizontal, preferentemente se presenta en forma de tableta, como producto de coextrusión o laminado.

25 En este contexto, en una forma de realización especialmente preferente, toda la superficie libre de la subunidad (b), en caso dado al menos una parte de la superficie libre de la subunidad o las subunidades (a) y en caso dado al menos una parte de la superficie libre de la capa o las capas de separación (c) dado el caso presentes, pueden estar revestidas con al menos una capa barrera (d) que impide la liberación del antagonista.

30 También es especialmente preferente una realización de la forma farmacéutica según la invención que presenta una disposición vertical u horizontal de las capas de las subunidades (a) y (b) y al menos una capa de empuje (p) dispuesta entre ellas y en caso dado también una capa de separación (c), y en la que todas las superficies libres de la estructura de capas, que consiste en las subunidades (a) y (b), la capa de empuje y la capa de separación (c) dado el caso presente, están provistas de un revestimiento semipermeable (e) que es permeable para un medio de liberación, es decir, normalmente un líquido fisiológico, pero esencialmente impermeable para el principio activo y para los antagonistas, presentando dicho revestimiento (e) al menos una abertura en la zona de la subunidad (a) para la liberación del principio activo.

35 Los especialistas conocen una forma farmacéutica correspondiente, por ejemplo también bajo la denominación de sistema terapéutico osmótico oral (OROS), al igual que los materiales y procedimientos adecuados para su producción, entre otras fuentes por los documentos US 4.612.008, US 4.765.989 y US 4.783.337. Las descripciones correspondientes se incorporan aquí como referencia y se consideran parte de la exposición. Cuando la forma farmacéutica según la invención se presenta en forma de un OROS, las subunidades (a) y (b) están separadas físicamente entre sí, preferentemente por una capa de separación hinchable, que al mismo tiempo es la capa de empuje del OROS.

40 En otra forma de realización, la subunidad (a) de la forma farmacéutica según la invención tiene forma de una tableta cuyo borde y en caso dado una de las dos superficies base están cubiertos con una capa barrera que contiene el antagonista como subunidad (b).

45 Los especialistas entenderán que las sustancias auxiliares de la subunidad o las subunidades (a) o (b) y también la capa o las capas de separación (c) y/o la capa o las capas barrera (d) dado el caso presentes, utilizadas en cada caso para la formulación de la forma farmacéutica según la invención, varían en función de su disposición en la forma farmacéutica según la invención, del tipo de administración y también dependiendo del principio activo y del antagonista correspondientes. Los especialistas conocen los materiales que presentan las propiedades necesarias en cada caso.

50 Cuando la liberación del antagonista de la subunidad (b) de la forma farmacéutica según la invención se impide con ayuda de un revestimiento, preferentemente una capa barrera, la subunidad puede consistir en los materiales usuales conocidos por los especialistas.

55 Cuando no está prevista una capa barrera (d) correspondiente para impedir la liberación del antagonista, los materiales de las subunidades se han de elegir de modo que quede prácticamente excluida la posibilidad de una liberación del antagonista de la subunidad (b).

Para ello se pueden utilizar preferentemente los materiales indicados a continuación, que también son adecuados para la formación de la capa barrera.

Algunos materiales preferentes se seleccionan de entre el grupo consistente en alquilcelulosas, hidroxialquilcelulosas, glucanos, escleroglucanos, mananos, xantanos, copolímeros de poli[bis(p-carboxifenoxi)propano] y ácido sebácico,

- preferentemente en una relación molar 20:80 (disponibles en el mercado bajo la denominación Polifeprosan 20[®]), carboximetilcelulosas, éteres de celulosa, ésteres de celulosa, nitrocelulosas, polímeros basados en ácido (met)acrílico y también sus ésteres, poliamidas, policarbonatos, polialquilenos, polialquilenglicoles, óxidos polialquilénicos, tereftalatos de polialquileno, alcoholes polivinílicos, éteres polivinílicos, ésteres polivinílicos, polivinilos halogenados, poliglicólidos, polisiloxanos y también poliuretanos y sus copolímeros.
- 5 Algunos materiales especialmente preferentes se seleccionan de entre el grupo consistente en metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxibutilmetilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa (de bajo, medio o alto peso molecular), acetatopropionato de celulosa, acetatobutirato de celulosa, acetatoftalato de celulosa, carboximetilcelulosa, triacetato de celulosa, sulfato de celulosa-sodio, metacrilato de polimetilo, metacrilato de polietilo, metacrilato de polibutilo, metacrilato de poliisobutilo, metacrilato de polihexilo, metacrilato de poliisodecilo, metacrilato de polilaurilo, metacrilato de polifenilo, acrilato de polimetilo, acrilato de poliisopropilo, acrilato de poliisobutilo, acrilato de polioctadecilo, 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.
- 10 Algunos copolímeros especialmente adecuados se seleccionan de entre el grupo consistente en copolímeros de metacrilato de butilo y metacrilato de isobutilo, copolímeros de metil vinil éter y ácido maleico de peso molecular elevado, copolímeros de metil vinil éter y monoetil éster de ácido maleico, copolímeros de metil vinil éter y anhídrido maleico y copolímeros de alcohol vinílico y acetato de vinilo.
- 15 Otros materiales biodegradables especialmente adecuados para la formulación de la capa barrera son policaprolactona cargada de almidón (WO98/20073), poliesteramidas alifáticas (DE 19 753 534 A1, DE 19 800 698 A1, EP 0 820 698 A1), poliesteruretanos alifáticos y aromáticos (DE 19822979), polihidroxi-alcanoatos, en particular polihidroxitiratos, polihidroxi valeriatos), caseína (DE 4 309 528), polilactidas y copolilactidas (EP 0 980 894 A1). Las descripciones correspondientes se incorporan aquí como referencia y se consideran parte de la exposición.
- 20 En caso dado, los materiales arriba mencionados se pueden mezclar con otras sustancias auxiliares usuales conocidas por los especialistas, preferentemente seleccionadas de entre el grupo consistente en monoestearato de glicerilo, derivados de triglicéridos semisintéticos, glicéridos semisintéticos, aceite de ricino hidrogenado, palmitoestearato de glicerilo, behenato de glicerilo, polivinilpirrolidona, gelatina, estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato de sodio, talco, benzoato de sodio, ácido bórico y sílice coloidal, ácidos grasos, triglicéridos sustituidos, glicéridos, polioialquilenglicoles y sus derivados.
- 25 Cuando la forma farmacéutica según la invención presenta una capa de separación (c), ésta y la subunidad (b) no revestida con una capa barrera pueden consistir preferentemente en los materiales arriba descritos para la capa barrera. Los especialistas entenderán que la liberación del antagonista de la subunidad correspondiente también se puede evitar gracias al espesor de la capa de separación.
- 30 La forma farmacéutica según la invención para la administración oral de uno o más principios activos es particularmente adecuada para impedir el abuso de dichos principios activos por vía oral, nasal y/o parenteral.
- 35 Uno o más de los principios activos también pueden estar presentes al menos parcialmente en forma retardada, pudiendo lograrse el retardo con ayuda de los materiales y procedimientos usuales y conocidos por los especialistas, por ejemplo alojando el principio activo en una matriz retardante o aplicando uno o más revestimientos retardantes. No obstante, el suministro del principio activo debe estar controlado de modo que, en caso de una administración de la forma farmacéutica conforme a lo prescrito, el antagonista prácticamente no sea liberado en el cuerpo.
- 40 La forma farmacéutica según la invención está prevista para la administración por vía oral y también puede presentar preferentemente un revestimiento resistente a los jugos gástricos que se disuelve en función del pH del medio de liberación. Gracias a este revestimiento se puede lograr que la forma farmacéutica según la invención atraviese el tracto gástrico sin disolverse y no comience a liberar el principio activo hasta llegar al tracto intestinal. Preferentemente, el revestimiento resistente a los jugos gástricos se disuelve a un valor pH entre 5 y 7,5. Evidentemente, en esta forma de realización la subunidad (b) también se ha de formular de tal modo que el antagonista prácticamente no sea liberado en el cuerpo.
- 45 Por ejemplo, en "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, 1^a edición, 1998, Medpharm Scientific Publishers, se describen materiales y procedimientos correspondientes para retardar principios activos y para la aplicación de revestimientos resistentes a los jugos gástricos. La descripción correspondiente se incorpora aquí como referencia y se considera parte de la exposición.
- 50 Las formas farmacéuticas según la invención tienen la ventaja de estar protegidas contra el abuso por vía nasal y/o parenteral y, en caso de una administración de la forma farmacéutica conforme a lo prescrito, no hay que temer que el paciente a tratar sea sometido a una carga innecesaria ni que se produzca una disminución de la eficacia del principio activo correspondiente.
- 55

La invención se explica a continuación por medio de ejemplos. Estos ejemplos se dan únicamente a modo ilustrativo y no limitan la idea general de la invención.

Ejemplos

5 Los datos de cantidades indicados más abajo se refieren en cada caso a una forma farmacéutica. Una carga de la operación de producción consiste en 1.000 formas farmacéuticas.

Ejemplo 1: Tabletas revestidas

Núcleo

Clorhidrato de naltrexona	50 mg
Aceite de ricino hidrogenado (Cutina HR)	50 mg

10 El clorhidrato de naltrexona y el aceite de ricino hidrogenado reducido a polvo fino se mezclaron y se comprimieron en una prensa para comprimidos con el fin de producir tabletas redondas biconvexas con un diámetro de 6,5 mm.

Revestimiento

Sulfato de morfina pentahidrato	60 mg
Metilhidroxipropilcelulosa 100 000 mPas (Metolose 90 SH 100 000, ShinEtsu)	100 mg
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)	165 mg
Monohidrato de lactosa	165 mg
Estearato de magnesio	5 mg
Dióxido de silicio coloidal	5 mg

15 Todos los ingredientes del revestimiento se mezclaron. En una prensa para comprimidos con un útil para tabletas biconvexas de 13 mm se introdujeron aproximadamente 250 mg de la mezcla en la matriz para comprimidos. Después se colocó el núcleo de 6,5 mm en una posición central, se añadieron los 250 mg restantes de la mezcla de revestimiento y el revestimiento se comprimió alrededor del núcleo.

Ejemplo 2: Tabletas revestidas

Núcleo

Clorhidrato de naltrexona	50 mg
Aceite de ricino hidrogenado (Cutina HR)	50 mg

20 El clorhidrato de naltrexona y el aceite de ricino hidrogenado reducido a polvo fino se mezclaron y se comprimieron en una prensa para comprimidos con el fin de producir tabletas redondas biconvexas con un diámetro de 6,5 mm.

Revestimiento

Clorhidrato de oxycodona	30 mg
Lactosa desecada por pulverización	300 mg
Eudragit RSPM	70 mg
Alcohol estearílico	115 mg
Estearato de magnesio	5 mg
Talco	10 mg

5 El clorhidrato de oxycodona, la lactosa desecada por pulverización y el Eudragit RSPM se mezclaron íntimamente entre sí en una mezcladora adecuada durante aproximadamente 5 minutos. Durante el proceso de mezcla, la mezcla se granuló con agua purificada en la cantidad necesaria para que se formase una masa granulada húmeda. El granulado así obtenido se secó en lecho fluidizado a 60°C y se cribó a través de un tamiz de 2,5 mm. A continuación el granulado se secó de nuevo tal como se describe más arriba y se cribó a través de un tamiz de 1,5 mm. El alcohol estearílico se fundió a 60-70°C y se añadió al granulado en una mezcladora. Después de enfriar la masa, ésta se cribó junto con el estearato de magnesio y el talco a través de un tamiz de 1,5 mm. Aproximadamente 265 mg de la mezcla del granulado así obtenido se introdujeron en la matriz para comprimidos de una prensa para comprimidos con un útil para tabletas biconvexas de 13 mm. Después se colocó el núcleo de 6,5 mm en una posición central, se añadieron los 265 mg restantes de la mezcla de revestimiento y el revestimiento se comprimió alrededor del núcleo.

Ejemplo 3: Tabletadas revestidas

Núcleo

Clorhidrato de naloxona dihidrato	20 mg
Lactosa desecada por pulverización	76 mg
Estearato de magnesio	2 mg
Dióxido de silicio coloidal	2 mg

15 Todos los ingredientes se mezclaron y se comprimieron en una prensa para comprimidos con el fin de producir tabletas redondas biconvexas con un diámetro de 6,5 mm.

Recubrimiento sobre el núcleo

Acetato de celulosa con un 39,8% de acetato	9,5 mg
Macrogol 3350	0,5 mg

Los ingredientes del recubrimiento se disolvieron en una mezcla acetona-agua (95:5 partes en peso) y se pulverizaron sobre los núcleos.

20 Revestimiento

Sulfato de morfina pentahidrato	60 mg
Metilhidroxipropilcelulosa 100 000 mPas (Metolose 90 SH 100 000, ShinEtsu)	100 mg
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)	165 mg
Monohidrato de lactosa	165 mg
Estearato de magnesio	5 mg
Dióxido de silicio coloidal	5 mg

25 Todos los ingredientes del revestimiento se mezclaron. En una prensa para comprimidos con un útil para tabletas biconvexas de 13 mm se introdujeron aproximadamente 250 mg de la mezcla en la matriz para comprimidos. Después se colocó en una posición central el núcleo recubierto con acetato de celulosa, se añadieron los 250 mg restantes de la mezcla de revestimiento y el revestimiento se comprimió alrededor del núcleo.

Ejemplo 4: Forma multiparticulada

Pellas de antagonistas:

Clorhidrato de naltrexona	50 mg
Lactosa	15 mg

ES 2 389 039 T3

Celulosa microcristalina PH101	30 mg
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (LH31, Shin-Etsu)	5 mg

- 5 Todos los ingredientes se mezclaron íntimamente entre sí en una mezcladora adecuada durante aproximadamente 5 minutos. Durante el proceso de mezcla, la mezcla se granuló con agua purificada en la cantidad necesaria para que se formase una masa granulada húmeda. El granulado así obtenido se extruyó en una extrusora Nica a través de una matriz con aberturas de extrusión de 1 mm, se redondeó durante 5 minutos en un esferonizador, se secó en lecho fluidizado a 60°C y se clasificó con un tamiz de 1,5 mm y un tamiz de 0,5 mm.

Recubrimiento sobre las pellas de antagonistas

Acetato de celulosa con un 39,8% de acetato	9,5 mg
Macrogol 3350	0,5 mg
Dióxido de titanio	0,5 mg
Cantidades por 100 mg de pellas de antagonistas	

- 10 El acetato de celulosa y el Macrogol se disolvieron en una mezcla acetona-agua (95:5 partes en peso), el dióxido de titanio se dispersó en la mezcla y los núcleos se pulverizaron con la suspensión en una instalación de lecho fluidizado hasta que la masa de las pellas recubiertas llegó al 110% del peso de las pellas no recubiertas utilizadas.

Pellas de analgésicos

Nonpareils 0,5 mm (pellas iniciadoras de sacarosa-almidón de maíz, firma Werner)	50 mg
Sulfato de morfina pentahidrato	60 mg
Povidona K 30	30 mg
Talco	10 mg

- 15 El sulfato de morfina y la povidona se disolvieron en agua purificada y el talco se dispersó en la solución. La suspensión se pulverizó a 60°C sobre los Nonpareils y se secó. Las pellas se clasificaron con un tamiz de 1,5 mm y un tamiz de 0,5 mm.

Recubrimiento sobre las pellas de analgésicos

Dispersión de etilcelulosa (Aquacoat ECD30, FMC Corporation)	10,0 mg
Monoestearato de glicerina	2,0 mg
Talco	2,0 mg
Dióxido de titanio	1,0 mg
Datos de cantidades por 150 mg de pellas de analgésicos. Dato de peso de etilcelulosa correspondiente a la masa seca de la dispersión al 30% del producto comercial.	

- 20 La dispersión de etilcelulosa se mezcló 1:0,5 con agua purificada y después se incorporó el monoestearato de glicerina agitando la mezcla durante al menos dos horas. El talco y el dióxido de titanio se dispersaron en 0,5 partes de agua (siendo la base de cálculo la mezcla 1:0,5 de la dispersión de etilcelulosa) y se mezclaron con la dispersión de etilcelulosa. Las pellas de analgésicos se pulverizaron con la dispersión en una instalación de lecho fluidizado hasta que la masa de las pellas recubiertas llegó al 110% del peso de las pellas no recubiertas utilizadas.

Formulación final en cápsulas

- 25 Por cada cápsula se mezclaron 110 mg de pellas recubiertas que contenían antagonistas y 165 mg de pellas recubiertas que contenían analgésicos y se introdujeron en cápsulas de gelatina dura de tamaño 1.

Ejemplo 5: Forma multiparticulada

Pellas de antagonistas:

Clorhidrato de naloxona dihidrato	20 mg
Lactosa	7 mg
Celulosa microcristalina PH101	20 mg
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (LH31, Shin-Etsu)	3 mg

5 Todos los ingredientes se mezclaron íntimamente entre sí en una mezcladora adecuada durante aproximadamente 5 minutos. Durante el proceso de mezcla, la mezcla se granuló con agua purificada en la cantidad necesaria para que se formase una masa granulada húmeda. El granulado así obtenido se extruyó en una extrusora Nica a través de una matriz con aberturas de extrusión de 1 mm, se redondeó durante 5 minutos en un esferonizador, se secó en lecho fluidizado a 60°C y se clasificó mediante un tamiz de 1,5 mm y un tamiz de 0,5 mm.

Recubrimiento sobre las pellas de antagonistas

Acetato de celulosa con un 39,8% de acetato	9,5 mg
Macrogol 3350	0,5 mg
Dióxido de titanio	0,5 mg
Datos de cantidades por 100 mg de pellas de antagonistas	

10

El acetato de celulosa y el Macrogol se disolvieron en una mezcla acetona-agua (95:5 partes en peso), el dióxido de titanio se dispersó en la mezcla y los núcleos se pulverizaron con la suspensión en una instalación de lecho fluidizado hasta que la masa de las pellas recubiertas llegó al 110% del peso de las pellas no recubiertas utilizadas.

Pellas de analgésicos

Nonpareils 0,5 mm (pellas iniciadoras de sacarosa-almidón de maíz, firma Werner)	50 mg
Sulfato de morfina pentahidrato	60 mg
Povidona K 30	30 mg
Talco	10 mg

15

El sulfato de morfina y la povidona se disolvieron en agua purificada y el talco se dispersó en la solución. La suspensión se pulverizó a 60°C sobre los Nonpareils y se secó. Las pellas se clasificaron mediante un tamiz de 1,5 mm y un tamiz de 0,5 mm.

Recubrimiento sobre las pellas de analgésicos

Dispersión de etilcelulosa (Aquacoat ECD30, FMC Corporation)	10,0 mg
Monoestearato de glicerina	2,0 mg
Talco	2,0 mg
Dióxido de titanio	1,0 mg
Datos de cantidades por 150 mg de pellas de analgésicos. Dato de peso de etilcelulosa correspondiente a la masa seca de la dispersión al 30% del producto comercial.	

20

La dispersión de etilcelulosa se mezcló 1:0,5 con agua purificada y después se incorporó el monoestearato de glicerina agitando la mezcla durante al menos dos horas. El talco y el dióxido de titanio se dispersaron en 0,5 partes de agua

(siendo la base de cálculo la mezcla 1:0,5 de la dispersión de etilcelulosa) y se mezclaron con la dispersión de etilcelulosa. Las pellas de analgésicos se pulverizaron con la dispersión en una instalación de lecho fluidizado hasta que la masa de las pellas recubiertas llegó al 110% del peso de las pellas no recubiertas utilizadas.

Formulación final en cápsulas

- 5 Por cada cápsula se mezclaron 55 mg de pellas recubiertas que contenían antagonistas y 165 mg de pellas recubiertas que contenían analgésicos y se introdujeron en cápsulas de gelatina dura de tamaño 2.

Ejemplo 6: Sistema terapéutico osmótico oral

Capa de principio activo

Sulfato de morfina pentahidrato	125 mg
Macrogol 200 000	280 mg
Povidona (MG _N 40 000)	26 mg
Estearato de magnesio	4 mg

- 10 El sulfato de morfina y el Macrogol se mezclaron en seco en una mezcladora planetaria y a continuación se preparó una masa húmeda con ellos bajo adición lenta de una solución de la povidona en 115 mg de etanol, y esta masa se pasó a través de un tamiz de 0,8 mm. Después de 24 horas de secado a temperatura ambiente, las partículas y el estearato de magnesio se pasaron en una sola retirada a través de un tamiz de 1,0 mm y se mezclaron en una mezcladora de recipiente.

- 15 Capa de empuje

Metilhidroxipropilcelulosa 6 mPa·s	13 mg
Cloruro de sodio	80 mg
Macrogol 7 000 000	166 mg
Estearato de magnesio	1 mg

- 20 El cloruro de sodio, el Macrogol y la mitad de la metilhidroxipropilcelulosa se mezclaron en seco durante 3 minutos en un granulador de lecho fluidizado y a continuación se granularon por pulverización de una solución de la segunda mitad de la metilhidroxipropilcelulosa en 75 mg bajo aplicación de aire caliente. A continuación, el granulado y el estearato de magnesio se pasaron a través de un tamiz de 2,5 mm hasta un Comil.

Capa de antagonista

Clorhidrato de naltrexona	50 mg
Aceite de ricino hidrogenado	60 mg
Lactosa	20 mg

- 25 El clorhidrato de naltrexona y el aceite de ricino hidrogenado se sometieron a prensado previo en una prensa para comprimidos con un troquel de prensado de 10 mm, para obtener piezas brutas de aproximadamente 250 mg. A continuación las piezas brutas se trituraron con una trituradora y un tamiz de 1,0 mm.

Producción de las tabletas de 3 capas

En la matriz de una prensa para comprimidos adecuada se introdujeron sucesivamente, por cada tableta, 100 mg del granulado de la capa de antagonista, 260 mg de la capa de empuje y 435 mg de la capa de principio activo, y se comprimieron para obtener una tableta de 3 capas.

- 30

Recubrimiento sobre el núcleo

Acetato de celulosa con un 39,8% de acetato	38 mg
Macrogol 3350	2 mg

5 Los ingredientes del recubrimiento se disolvieron en forma de solución al 3,8% en una mezcla acetona-agua (95:5 partes en peso) y se pulverizaron sobre los núcleos. A través del revestimiento se taladraron dos orificios con un diámetro de 0,75 mm para comunicar la capa de principio activo con el entorno exterior del sistema.

Ejemplo 7: Sistema terapéutico osmótico oral

La producción se llevó a cabo análogamente al Ejemplo 6, con la diferencia de que la capa de antagonista presentaba la siguiente composición:

Clorhidrato de naloxona dihidrato	60 mg
Aceite de ricino hidrogenado (Cutina HR)	40 mg
Lactosa	20 mg

10 El clorhidrato de naloxona, el aceite de ricino hidrogenado y la lactosa se sometieron a prensado previo en una prensa para comprimidos con un troquel de prensado de 10 mm, para obtener piezas brutas de aproximadamente 250 mg. A continuación las piezas brutas se trituraron con una trituradora y un tamiz de 1,0 mm.

Todos los demás pasos de producción se llevaron a cabo tal como se describe en el Ejemplo 6.

REIVINDICACIONES

1. Forma farmacéutica sólida oral a prueba de abuso que incluye al menos un principio activo de abuso potencial y al menos un antagonista de dicho principio activo separado físicamente de éste, donde el o los principios activos se encuentran en al menos una subunidad (a) y el o los antagonistas se encuentran en al menos una subunidad (b) y donde, en caso de una administración conforme a lo prescrito, el antagonista o los antagonistas de la subunidad (b) prácticamente no son liberados en el cuerpo, caracterizada porque
- (X) las dos subunidades (a) y (b) están presentes en forma multiparticulada y las formas multiparticuladas correspondientes de las subunidades (a) y (b) presentan una configuración en gran medida idéntica y no son distinguibles visualmente, y en caso dado están cargadas en cápsulas o suspendidas en un líquido o un gel, o
- (Y) la subunidad (a) constituye un núcleo que está envuelto por la subunidad (b), presentando esta envoltura al menos un canal que va desde el núcleo hasta la superficie de la forma farmacéutica, o
- (Z) la subunidad (a) tiene la forma de una tableta cuyo borde y en caso dado una de las dos superficies base están cubiertos con una capa barrera (b) que contiene el antagonista.
2. Forma farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque el o los principios activos son principios activos farmacéuticos seleccionados de entre el grupo consistente en opiáceos, opioides, estimulantes y otros narcóticos.
3. Forma farmacéutica según la reivindicación 2, caracterizada porque el o los principios activos se seleccionan de entre el grupo consistente en N-{1-[2-(4-etil-5-oxo-2-tetrazolin-1-il)etil]-4-metoximetil-4-piperidil]-propionanilida (alfentanilo), alilprodina, alfaprodina, 2-dietilaminopropiofenona (amfepramona), (\pm)- α -metilfenetilamina (anfetamina), 2-(α -metilfenetilamino)-2-fenilacetónitrilo (anfetaminilo), anileridina, apocodeína, bencilmorfina, becitrámido, 17-ciclopropilmetil-4,5 α -epoxi-7 α [(S)-1-hidroxi-1,2,2-trimetilpropil]-6-metoxi-6,14-endo-etanomorfina-3-ol (buprenorfina), butorfanol, (1S,2S)-2-amino-1-fenil-1-propanol (catina / D-norpseudoefedrina), clonitaceno, (-)-metil-[3 β -benzoiloxi-2 β -(1 α H,5 α H)-tropanocarboxilato] (cocaína), 4,5 α -epoxi-3-metoxi-17-metil-7-morfina-6 α -ol (codeína), ciclorfano, ciprenorfina, desomorfina, dextromoramida, (+)-(1-bencil-3-dimetilamino-2-metil-1-fenilpropil)-propionato (dextropropoxifeno), dezocina, diampromida, diamorfona, 4,5 α -epoxi-3-metoxi-17-metil-6 α -morfinaol (dihidrocodeína), 4,5 α -epoxi-17-metil-3,6 α -morfinaodiol (dihidromorfina), dimenoxadol, dimefetamol, dimetiltiambuteno, dioxafetilbutirato, dipipanona, (6aR,10aR)-6,6,9-trimetil-3-pentil-6a,7,8,10a-tetrahidro-6H-benzo[c]cromen-1-ol (dronabinol), eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, 4,5 α -epoxi-3-etoxi-17-metil-7-morfina-6 α -ol (etil morfina), etonitaceno, 4,5 α -epoxi-7 α -(1-hidroxi-1-metilbutil)-6-metoxi-17-metil-6,14-endo-eteno-morfina-3-ol (etorfina), N-etil-3-fenil-8,9,10-trinorboman-2-ilamina (fencanfamina), 7-[2-(α -metilfenetilamino)etil]-teofilina (fenetilina), 3-(α -metilfenetilamino)propionitrilo (fenproporex), N-(1-fenil-4-piperidil)propionanilida (fentanilo), heroína, 4,5 α -epoxi-3-metoxi-17-metil-6-morfinaona (hidrocodona), 4,5 α -epoxi-3-hidroxi-17-metil-6-morfinaona (hidromorfona), hidroxipetidina, isometadona, hidroximetilmorfina, 1-[4-(3-hidroxifenil)-1-metil-4-piperidil]-1-propanona (cetobemidona), acetato de (3S,6S)-6-dimetilamino-4,4-difenilheptan-3-ilo (levacetilmetadol (LAAM)), (-)-6-dimetilamino-4,4-difenil-3-heptanona (levometadona), (-)-17-metil-3-morfinaol (levorfanol), levofenacilmorfano, lofentanilo, 5-(4-clorofenil)-2,5-dihidro-3H-imidazo[2,1-a]isindol-5-ol (mazindol), N-(3-cloropropil)- α -metilfenetilamina (mefenorex), meperidina, meptazinol, metazocina, metilmorfina, N, α -dimetilfenetilamina (metanfetamina), (\pm)-6-dimetilamino-4,4-difenil-3-heptanona (metadona), 2-fenil-2-(2-piperidil)acetato de metilo (metilfenidato), 3,3-dietil-5-metil-2,4-piperidinadiona (metiprilona), 2-(benzhdriilsulfinil)acetamida (modafinilo), 4,5 α -epoxi-17-metil-7-morfina-3,6 α -diol (morfina), mirofina, (\pm)-trans-3-(1,1-dimetilheptil)-7,8,10,10 α -tetrahidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-6H-dibenzo[b,d]piran-9(6 α H)-ona (nabilona), nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, 6-dimetilamino-4,4-difenil-3-hexanona (normetadona), normorfina, norpibanona, jugo coagulado de las plantas pertenecientes a la especie *Papaver somniferum* (opio), 4,5 α -epoxi-14-hidroxi-3-metoxi-17-metil-6-morfinaona (oxicodona), oximorfona, plantas y partes de plantas pertenecientes a la especie *Papaver somniferum* (incluyendo la subespecie *setigerum*) (*Papaver somniferum*), *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), 1-metil-4-fenil-4-piperidincarboxilato de etilo (petidina), fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, folcodeína, 3-metil-2-fenilmorfina (fenmetrazina), α , α -dimetilfenetilamina (fentermina), alcohol α -(2-piperidil)benzhdrílico (pipradol), 1'-(3-cian-3,3-difenilpropil)[1,4'-bipiperidin]-4'-carboxamida (piritramida), profadol, proheptacina, promedol, properidina, propoxifeno, N-(1-metil-2-piperidinoetil)-N-(2-piridil)propionamida, 3-[4-metoxicarbonil-4-(N-fenilpropanamido)piperidin]-propanoato de metilo (remifentanilo), N-[4-metoximetil-1-[2-(2-tienil)etil]-4-piperidil]propionanilida (sufentanilo), 2-dimetilamino-1-fenil-3-ciclohexen-1-carboxilato de metilo (tilidina (cis y trans)), tramadol, (1R*,2R*)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, (1R,2R,4S)-2-(dimetilamino)metil-4-(p-fluorobenciloxi)-1-(m-metoxifenil)ciclohexanol, en cada caso opcionalmente en forma de compuestos estereoisoméricos correspondientes y derivados correspondientes, en particular ésteres o éteres, y en cada caso compuestos fisiológicamente compatibles, en particular sales y solvatos.

4. Forma farmacéutica según la reivindicación 2 o 3, caracterizada porque el estimulante se selecciona de entre el grupo consistente en anfetamina, norpseudoefedrina, metilfenidato y en cada caso opcionalmente sus compuestos fisiológicamente compatibles correspondientes, en particular sus bases, sales y solvatos.
- 5 5. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 2 a 4, caracterizada porque como antagonista para un opiáceo u opioide se utiliza un antagonista seleccionado de entre el grupo consistente en naloxona, naltrexona, nalmefene, nalid, nalmexona, nalorfina, nalbufina y en cada caso compuestos fisiológicamente compatibles correspondientes, en particular bases, sales y solvatos.
6. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 2 a 5, caracterizada porque como antagonista para un estimulante se utiliza un agente neuroléptico, preferentemente seleccionado de entre el grupo consistente en haloperidol, prometazina, flufenazina, perfenazina, levomepromazina, tioridazina, perazina, clorpromazina, clorprotixina, zuclopentixol, flupentixol, protipendilo, zotepina, benperidol, pipamperona, melperona y bromperidol.
- 10 7. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque presenta como mínimo un principio activo en forma retardada al menos en parte.
- 15 8. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque presenta al menos un revestimiento resistente a los jugos gástricos.