

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 787**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05757777 .7**

96 Fecha de presentación: **29.06.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1765298**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.03.2007**

54 Título: **Procedimiento para la producción de una forma farmacéutica sólida protegida frente al abuso mediante una prensa extrusora de rodillos planetarios**

30 Prioridad:

**01.07.2004 DE 102004032051**  
**14.07.2004 US 890704**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

**28.12.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

**28.12.2012**

73 Titular/es:

**GRÜNENTHAL GMBH (100.0%)**  
**ZIEGLERSTRASSE 6**  
**52078 AACHEN, DE**

72 Inventor/es:

**ARKENAU, ELISABETH;**  
**BARTHOLOMÄUS, JOHANNES y**  
**KUGELMANN, HEINRICH**

74 Agente/Representante:

**AZNÁREZ URBIETA, Pablo**

**ES 2 393 787 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 producción de una forma farmacéutica sólida protegida frente al abuso mediante una prensa extrusora de rodillos planetarios.

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de una forma farmacéutica sólida protegida frente al abuso, que contiene al menos un principio activo con potencial de crear dependencia y al menos un polímero (C) sintético o natural, con una resistencia a la rotura  $\geq 500$  N, caracterizado porque una mezcla que comprende el principio activo y el componente polimérico (C) se trata mediante extrusión de masa fundida con ayuda de una prensa extrusora de rodillos planetarios con el fin de obtener piezas moldeadas, las cuales  
10 opcionalmente se someten a un aislamiento y opcionalmente a otra configuración para conseguir la forma farmacéutica final.

Gran cantidad de principios activos farmacéuticos presenta, además de una eficacia sobresaliente en su campo de aplicación correspondiente, también un potencial de crear dependencia, es decir, pueden ser utilizados por un farmacodependiente para producir efectos que no se corresponden con su uso pretendido.

15 Así, a menudo los farmacodependientes emplean, por ejemplo, opioides, que tienen una eficacia excelente para combatir dolores fuertes a muy fuertes, para inducir estados de euforia y de éxtasis.

Para hacer posible este abuso, el farmacodependiente tritura, por ejemplo, machaca, las formas farmacéuticas correspondientes en forma de comprimidos o cápsulas, extrae el principio activo del polvo así obtenido con ayuda de un líquido, preferiblemente acuoso, y se suministra la disolución resultante, opcionalmente tras filtración con un algodón o celulosa, vía parenteral, especialmente intravenosa. En este tipo de administración, en comparación al  
20 abuso por vía oral, se produce una distribución adicionalmente acelerada del principio activo con el resultado deseado por el farmacodependiente, concretamente el denominado "subidón". Este "subidón" también se consigue cuando se administra la forma farmacéutica en polvo vía nasal de manera abusiva, es decir, cuando se esnifa. Debido a que las formas farmacéuticas de liberación sostenida que contienen principios activos con potencial de crear dependencia normalmente incluso en caso de una ingesta de cantidades altas desde el punto de vista del  
25 abuso, no conducen al "subidón" deseado por el farmacodependiente, éstas también se Trituran y extraen para el abuso.

Con el fin de impedir el abuso, en el documento US-A-4.070.494 se propone añadir a la forma farmacéutica un agente de hinchamiento. Cuando se añade agua para extraer el principio activo, éste se hincha y hace que el filtrado separado del gel sólo contenga una pequeña cantidad de principio activo.

30 El comprimido multi-capa dado a conocer en el documento WO 95/20947, que presenta separado en diferentes capas el principio activo con potencial de crear dependencia y al menos un formador de gel, respectivamente, se basa también en un planteamiento correspondiente para impedir el abuso por vía parenteral.

Otro planteamiento para impedir el abuso por vía parenteral se da a conocer en el documento WO 03/015531 A2. En él se describe una forma farmacéutica que contiene un opioide analgésico y un colorante como agente de rechazo.  
35 El color que se libera por la manipulación indebida de la forma farmacéutica debe impedir que el farmacodependiente utilice esta forma farmacéutica manipulada.

Otra posibilidad conocida para complicar el abuso consiste en añadir a la forma farmacéutica un antagonista de los principios activos, por ejemplo naloxona o naltrexona para los opioides, o compuestos que conducen a reacciones defensivas fisiológicas, por ejemplo raíces de ipecacuana = inductor del vómito (véase el documento WO  
40 2004/037259).

Pero debido a que aún en la mayoría de los casos, para el abuso es necesario pulverizar la forma farmacéutica, el objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la producción de formas farmacéuticas que contienen principios activos con potencial de crear dependencia que garantice, en el caso de su aplicación convencional, el efecto terapéutico deseado, pero a partir de las cuales no puedan convertirse los principios activos en una forma adecuada para el abuso mediante simple pulverización.  
45

Este objetivo se alcanza mediante el procedimiento según la invención para la producción de una forma farmacéutica sólida protegida frente al abuso, que contiene al menos un principio activo con potencial de crear dependencia y al menos un polímero (C) sintético y/o natural con una resistencia a la rotura de al menos 500 N, que se caracteriza porque una mezcla que comprende el principio activo y el componente polimérico (C) se trata mediante extrusión de masa fundida con ayuda de una prensa extrusora de rodillos planetarios para resultar en  
50 piezas moldeadas, que opcionalmente se someten a un aislamiento y opcionalmente a otra configuración para obtener la forma farmacéutica.

Con ayuda del procedimiento según la invención, utilizando el componente (C) con la resistencia mínima a la rotura indicada y la formulación, empleando una prensa extrusora de rodillos planetarios, se consigue también proporcionar  
55 una forma farmacéutica con una resistencia a la rotura de al menos 500 N, preferiblemente de al menos 750 N, que



(dihidrocodeína),  $\alpha$ 4,5 -epoxi-17-metil-3,6a-morfinandiol (dihidromorfina), dimenoxadol, dimefetamol, dimetiltiambuteno, dioxafenilbutirato, dipipanona, (6aR,10aR)-6,6,9-trimetil-3-pentil-6a,7,8,10a-tetrahidro-6H-benzo[c]cromen-1-ol (dronabinol), eptazocina, 8-cloro-6-fenil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina (estazolam), etoheptazina, etilmetiltiambuteno, 7-cloro-5-(2-fluorfenil)-2,3-dihidro-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxilato de etilo (etiloflazepato), 4,5 $\alpha$ -epoxi-3-etoxi-17-metil-7-morfinen-6 $\alpha$ -ol (etilmorfina), etonitaceno, 4,5 $\alpha$ -epoxi-7 $\alpha$ -(1-hidroxi-1-metilbutil)-6-metoxi-17-metil-6,14-endo-eteno-morfinan-3-ol (etorfina), N-etil-3-fenil-8,9,10-trinorbornan-2-ilamina (fencanfamina), 7-[2-( $\alpha$ -metilfenetilamino)etil]teofilina (fenetilina), 3-( $\alpha$ -metilfenetilamino)propionitrilo (fenproporex), N-(1-fenil-4-piperidil)propionanilida (fentanilo), 7-cloro-5-(2-fluorfenil)-1-metil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (fludiazepam), 5-(2-fluorfenil)-1-metil-7-nitro-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (flunitrazepam), 7-cloro-1-(2-dietilaminoetil)-5-(2-fluorfenil)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (flurazepam), 7-cloro-5-fenil-1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (halazepam), 10-bromo-11b-(2-fluorfenil)-2,3,7,11b-tetrahidro[1,3]oxazolo[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6(5H)-ona (haloxazolam), heroína, 4,5 $\alpha$ -epoxi-3-metoxi-17-metil-6-morfinanona (hidrocodona), 4,5 $\alpha$ -epoxi-3-hidroxi-17-metil-6-morfinanona (hidromorfona), hidroxipetidina, isometadona, hidroximetilmorfinano, 11-cloro-8,12b-dihidro-2,8-dimetil-12b-fenil-4H-[1,3]oxazino[3,2-d][1,4]benzodiazepin-4,7(6H)-diona (ketazolam), 1-[4-(3-hidroxi-fenil)-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, 6-(2-clorofenil)-2-(4-metil-1-piperazinilmetilen)-8-nitro-2H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-1(4H)-ona (loprazolam), 7-cloro-5-(2-clorofenil)-3-hidroxi-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (lorazepam), 7-cloro-5-(2-clorofenil)-3-hidroxi-1-metil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (lormetazepam), 5-(4-clorofenil)-2,5-dihidro-3H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ol (mazindol), 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina (medazepam), N-(3-cloropropil)- $\alpha$ -metilfenetilamina (mefenorex), meperidina, 2-metil-2-propiltrimetilendicarbamato (meprobamato), meptazino, metazocina, metilmorfina, N, $\alpha$ -dimetilfenetilamina (metanfetamina), ( $\pm$ )-6-dimetilamino-4,4-difenil-3-heptanona (metadona), 2-metil-3-o-tolil-4(3H)-quinazolinona (metacualona), 2-fenil-2-(2-piperidil)acetato de metilo (metilfenidato), ácido 5-etil-1-metil-5-fenilbarbitúrico (metilfenobarbital), 3,3-dietil-5-metil-2,4-piperidindiona (metiprilona), metopón, 8-cloro-6-(2-fluorfenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepina (midazolam), 2-(benzhidriilsulfinil)acetamida (modafinilo), 4,5 $\alpha$ -epoxi-17-metil-7-morfinen-3,6a-diol (morfina), 6-glucurónido de morfina, mirofina, ( $\pm$ )-*trans*-3-(1,1-dimetilheptil)-7,8,10,10 $\alpha$ -tetrahidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-6H-dibenzo[b,d]piran-9(6 $\alpha$ H)-ona (nabilona), nalbufeno, nalorfina, narceína, nicomorfina, 1-metil-7-nitro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (nimetazepam), 7-nitro-5-fenil-1H-1,4-benzo-diazepin-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, savia coagulada de las plantas que pertenecen al género *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-metil-11b-feniloxazolo[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6(5H)-ona (oxazolam), 4,5 $\alpha$ -epoxi-14-hidroxi-3-metoxi-17-metil-6-morfinanona (oxicodona), oximorfona, plantas y partes vegetales de las plantas que pertenecen al género *Papaver somniferum* (incluido el subgénero *setigerum*) (*Papaver somniferum*), papavereto, 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), (1-metil-4-fenil-4-piperidincarboxilato de etilo (petidina), fenadoxona, fenomorfanol, fenazocina, fenoperidina, pimindodina, folcodeína, 3-metil-2-fenilmorfolina (fenmetrazina), ácido 5-etil-5-fenilbarbitúrico (fenobarbital),  $\alpha$ , $\alpha$ -dimetilfenetilamina (fentermina), 7-cloro-5-fenil-1-(2-propinil)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (pinazepam), alcohol  $\alpha$ -(2-piperidil)benzohidrílico (pipradrol), 1'-(3-cian-3,3-difenilpropil)[1,4'-bipiperidin]-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, 3-[4-metoxycarbonil-4-(N-fenilpropanamido)piperidino]propanoato de metilo (remifentanilo), 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 (sufentanilo), 7-cloro-2-hidroxi-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (temazepam), 7-cloro-5-(1-ciclohexenil)-1-metil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (tetraxepam), 2-dimetilamino-1-fenil-3-ciclohexeno-1-carboxilato de etilo (tilidina, *cis* y *trans*), tebaína, 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)-(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, (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)ciclohexano-1,3-diol, preferiblemente como racemato, 2-(4-isobutilfenil)propionato de 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)fenilo, 2-(6-metoxinaftalen-2-il)propionato de 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenilo, 2-(4-isobutilfenil)propionato de 3-(2-dimetilaminometil-ciclohex-1-enil)fenilo, 2-(6-metoxinaftalen-2-il)propionato de 3-(2-dimetilamino-metilciclohex-1-enil)fenilo, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenilo éster de ácido (RR,SS)-2-acetoxi-4-trifluorometilbenzoico, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenil éster de ácido (RR,SS)-2-hidroxi-4-trifluorometilbenzoico, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenil éster de ácido (RR,SS)-2-hidroxi-4-metilbenzoico, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenil éster de ácido (RR,SS)-2-hidroxi-4-metoxibenzoico, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenil éster de ácido (RR,SS)-2-hidroxi-5-nitrobenzoico, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenil éster de ácido (RR,SS)-2',4'-difluor-3-hidroxifenil-4-carboxílico, así como para sus compuestos estereoisoméricos correspondientes, respectivamente sus derivados correspondientes, especialmente amidas, ésteres o éteres, y respectivamente sus compuestos fisiológicamente compatibles, especialmente sus sales y solvatos, de manera especialmente preferente clorhidratos, sulfatos o sacarinos.

El procedimiento según la invención es adecuado especialmente para evitar el abuso de un principio activo opioide seleccionado del grupo que comprende oxicodona, hidromorfona, morfina, tramadol y sus derivados o compuestos fisiológicamente compatibles, preferiblemente sus sales y solvatos, preferentemente sus clorhidratos, sulfatos o sacarinos.

- 5 Además, el procedimiento según la invención es especialmente adecuado 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)ciclohexano-1,3-diol, (1R,2R)-3-(2-dimetil-aminoetilciclohexil)fenol, sus sales fisiológicamente compatibles, preferiblemente clorhidratos, sulfatos, sacarinos, sus enantiómeros, estereoisómeros, diastereómeros y racematos fisiológicamente  
10 compatibles y sus derivados fisiológicamente compatibles, preferentemente ésteres, éteres o amidas.

Estos compuestos o sus procedimientos de producción se describen en el documento EP-A-693475 o EP-A-780369.

- Para conseguir la resistencia a la rotura necesaria en el procedimiento según la invención se utiliza al menos un polímero (C) sintético, semisintético y/o natural con una resistencia a la rotura, medida según el método dado a conocer en la presente solicitud, de al menos 500 N, preferiblemente 750 N. Para ello, preferentemente se utiliza al  
15 menos un polímero seleccionado de entre el grupo que comprende poli(óxidos de alquileo), preferiblemente poli(óxidos de metileno), poli(óxidos de etileno), poli(óxidos de propileno), poliolefinas, preferiblemente polietilenos, polipropilenos, poli(cloruros de vinilo), policarbonatos, poliestirenos, poli(met)acrilatos, sus copolímeros y mezclas de al menos dos representantes de las clases poliméricas mencionadas o de los polímeros. De manera especialmente preferente, se utiliza un polímero soluble en agua o que puede hincharse en agua. Son preferentes los poli(óxidos de alquileo) termoplásticos de alto peso molecular. Son especialmente preferentes los poli(óxidos de etileno) con un  
20 peso molecular de al menos 0,5 millones, preferiblemente de al menos de 1, en especial de 1 millón hasta 15 millones, determinado mediante mediciones reológicas. Estos poli(óxidos de etileno) presentan una viscosidad a 25°C de 4.500 a 17.600 cP, medida en disolución acuosa al 5% en peso del polímero con ayuda de un viscosímetro Brookfield, modelo RVF (husillo nº 2/velocidad de rotación 2 rpm), de 400 a 4.000 cP, medida en disolución acuosa al 2% en peso del polímero con ayuda del viscosímetro mencionado (pero con husillo nº 1 o 3/velocidad de rotación  
25 10 rpm) o de 1.650 a 10.000 cP, medida en disolución acuosa al 1% en peso del polímero con ayuda del viscosímetro mencionado (pero con husillo nº 2 / velocidad de rotación 2 rpm) (véase "Handbook of Pharmaceutical Excipients" de Raymond C. Rowe y colaboradores, 4ª edición, 2003, página 460).

Preferentemente, los polímeros se utilizan como polvo. Pueden ser solubles en agua o hincharse en agua.

- 30 Preferentemente, el componente (C) se utiliza en una cantidad del 20 al 99,9% en peso, en especial de al menos el 35% en peso, en particular de al menos el 50% en peso, con respecto al peso total de la forma farmacéutica.

- Como adyuvantes (B) pueden emplearse los adyuvantes conocidos y habituales para la formulación de formas farmacéuticas sólidas. Preferiblemente, éstos son plastificantes, como polietilenglicol, en cantidades del 0,01 al 20% en peso, de manera especialmente preferente de hasta el 15% en peso y en particular el 10% en peso, adyuvantes  
35 que influyen en la liberación del principio activo, como se describe posteriormente, preferiblemente polímeros hidrófobos o hidrófilos, preferiblemente hidrófilos, en especial hipromelosa o hidroxipropilcelulosa, y/o antioxidantes. Como antioxidantes son adecuados el ácido ascórbico, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, sales de ácido ascórbico, monotioglicerina, ácido fosfónico, vitamina C, vitamina E y sus derivados, bisulfito de sodio, preferentemente butilhidroxitolueno (BHT) o butilhidroxianisol (BHA) y  $\alpha$ -tocoferol.

- 40 Preferentemente, el antioxidante se utiliza en cantidades del 0,01 al 10% en peso, en especial del 0,03 al 5% en peso, con respecto al peso total de la forma farmacéutica.

- Adicionalmente, para conseguir la resistencia a la rotura necesaria de la forma farmacéutica en el procedimiento según la invención, además de los polímeros anteriormente mencionados, también puede utilizarse al menos una  
45 cera (D) natural, semisintética o sintética con una resistencia a la rotura, medida según el método dado a conocer en la presente solicitud, de al menos 500 N, preferiblemente de 750 N. Son preferentes aquellas ceras con un punto de ablandamiento de al menos 60°C. Son especialmente preferentes las ceras de carnauba y de abejas, en particular la cera de carnauba. La cera de carnauba es una cera natural que se obtiene de las hojas de la palma de carnauba y presenta un punto de ablandamiento de como máximo 90°C. En el caso de uso adicional del componente de cera, éste se utiliza junto con al menos un polímero (C), preferiblemente un poli(óxido de etileno), en cantidad tal que la  
50 forma farmacéutica presenta una resistencia a la rotura de al menos 500 N, preferiblemente 750 N, medida según el método dado a conocer en la presente solicitud.

- Sorprendentemente, mediante la extrusión de una mezcla que comprende el principio activo (A) con potencial de crear dependencia y con ayuda de una prensa extrusora de rodillos planetarios según el procedimiento de masa fundida, de manera sencilla y reproducible se consigue la resistencia a la rotura mínima necesaria de al menos 500  
55 N que garantiza que no sea posible pulverizar la forma farmacéutica con los medios habituales, dificultando o incluso impidiendo su abuso.

Para llevar a cabo el procedimiento según la invención, se trata al menos un principio activo con potencial de crear dependencia, el componente o los componentes (C) y opcionalmente una cera (D), opcionalmente al menos uno de los componentes (a) a (f), posteriormente explicados, que también evitan el abuso, opcionalmente presentes y opcionalmente adyuvantes (B) presentes, como antioxidantes, plastificantes y/o adyuvantes de liberación sostenida, con ayuda de una prensa extrusora de rodillos planetarios para resultar en la forma farmacéutica.

A continuación se explica el uso de una prensa extrusora de rodillos planetarios en el procedimiento según la invención mediante las Figuras 1 y 2. Estas explicaciones son ilustrativas y no limitan la idea general de la invención.

Figura 1: sección de una prensa extrusora de rodillos planetarios.

Figura 2: modo de acción de la prensa extrusora de rodillos planetarios.

En la figura 1 se representa una prensa extrusora de rodillos planetarios que puede utilizarse según el procedimiento según la invención. En esencial, esta prensa extrusora presenta un eje 1 configurado en relación a la dirección de transporte de la mezcla que debe extruirse de los componentes anteriormente mencionados, en primer lugar como tornillo 5 de alimentación y a continuación como husillo 3 central con un cabezal de husillo en la zona (32) de toberas de la prensa extrusora de rodillos planetarios. Preferentemente, alrededor del husillo 3 central están dispuestos de tres a siete husillos 4 planetarios que, a su vez, están rodeados por una cubierta en forma de carcasa 6.

En la prensa extrusora de rodillos planetarios se lleva a cabo la extrusión de la composición utilizada en el procedimiento según la invención para la producción de una forma farmacéutica, preferiblemente de la forma siguiente en referencia a la Figura 1. Tal como se representa mediante la flecha 2, los componentes a extruirse se dosifican con dosificadores de polvo correspondientes, al menos un dosificador, a través del dispositivo 7 de carga en la zona del tornillo 5 de alimentación y se transportan mediante su giro (accionamiento no representado) en dirección al husillo 3 central. El experto entenderá que en la zona del tornillo de alimentación es posible mezclar las sustancias de partida (componentes). Pero también es posible mezclar previamente los componentes de la forma farmacéutica y dosificar esta mezcla a través del dispositivo 7 de carga en la zona del tornillo 5 de alimentación. De la zona de alimentación de la prensa extrusora de rodillos planetarios se transporta posteriormente la mezcla a la zona (9) de extrusión, donde se calienta al menos hasta el ablandamiento del componente (C). En la zona del husillo 3 central, es decir en la zona 9 de extrusión, la mezcla calentada se transporta mediante la acción conjunta del husillo 3 central y los husillos 4 planetarios, opcionalmente se homogeneiza adicionalmente, se comprime o se compacta y se transporta a la zona 8 de toberas, donde se extrusiona uno o más cordones de extrusión en función del número de orificios de la tobera. La geometría de la tobera o la geometría de los orificios pueden elegirse libremente. Así, la tobera o los orificios pueden tener sección transversal redonda, oblonga u oval, presentando la sección transversal preferiblemente un diámetro de 0,1 mm a 15 mm, la sección transversal oblonga u oval preferiblemente una longitud máxima de 21 mm y un ancho máximo de 10 mm. La tobera de extrusión también puede configurarse como tobera de hendidura. Preferiblemente, la tobera o los orificios presentan una sección transversal redonda. Tanto la cubierta 6 de la prensa extrusora de rodillos planetarios utilizada según la invención como también el husillo central pueden calentarse o enfriarse. La temperatura correspondiente, es decir, el calentamiento o enfriamiento, se basa en que la mezcla a extruirse presente al menos una temperatura media que se corresponda con el ablandamiento necesario del componente (C) y no ascienda más de una temperatura en la que el principio activo con potencial de crear dependencia que se está tratando pueda sufrir daños. Preferiblemente, la temperatura de la mezcla a extruirse se ajusta a menos de 180°C, preferiblemente menos de 150°C, pero al menos a la del ablandamiento del componente (C). Mediante la compresión de la mezcla al menos plastificada y la extrusión se obtienen formas farmacéuticas que presentan una resistencia a la rotura de al menos 500 N.

Tras la extrusión de la mezcla al menos parcialmente fundida y opcionalmente el enfriamiento del o de los cordones extruidos tiene lugar opcionalmente una trituración de los productos extruidos, no representada en la Figura 1. Esta trituración puede llevarse a cabo preferiblemente mediante corte de los productos extruidos con una cuchilla que circula conjuntamente o que rota, con un mecanismo cortador de chorro de agua, alambres, hojas o con ayuda de mecanismos de corte láser o por ultrasonidos.

Opcionalmente tras un enfriamiento adicional de los productos extruidos triturados, que se presentan preferiblemente en forma de discos, tiene lugar opcionalmente una transformación en la forma final de la forma farmacéutica, en caso dado con acción de calor.

Esta conformación, por ejemplo para dar comprimidos, puede producirse de modo que el producto extruido plástico se moldea mediante presión con ayuda de dos rodillos que funcionan en sentido opuesto, preferiblemente con oquedades opuestas entre sí en su cubierta para la plastificación, determinando su diseño la forma de los comprimidos.

Pero también es posible moldear los comprimidos a partir de los productos extruidos individuales en cada caso con ayuda de un troquel opcionalmente calentado y al menos un molde que da forma. Para ello, pueden utilizarse preferiblemente los granulados cilíndricos obtenidos tras la trituración del cordón extruido. Además de prensar en

comprimidos, estos granulados u otras formas multiparticuladas obtenidas, como gránulos o esferas, también pueden rellenarse en cápsulas para utilizarse como forma farmacéutica producida según la invención.

5 En otra forma de realización preferente, los cordones extruidos a través de varios orificios de la tobera de extrusión pueden juntarse opcionalmente tras su enfriamiento mediante entrelazamiento o unión, lo que se corresponde con la producción de una cuerda para dar un cordón más grueso con respecto a los cordones extruidos individuales. Este cordón puede tratarse después opcionalmente mediante disolución con un disolvente adecuado o mediante calentamiento hasta el punto de ablandamiento del componente (C) y opcionalmente eliminarse el disolvente de manera correspondiente con la trituración anteriormente descrita y conformación de un cordón individual.

10 La figura 2 muestra una sección transversal a través de la prensa extrusora de rodillos planetarios. Alrededor del husillo 3 central giratorio están dispuestos al menos tres, en el caso mostrado 6, husillos 4 planetarios, cuyos flancos 41 interaccionan por un lado con los flancos 31 del husillo 3 central y por otro lado con los flancos 61 de la cubierta 6 de la prensa extrusora de rodillos planetarios. Mediante el giro del husillo 3 central y el enrollamiento de los flancos respectivos sobre cada uno los husillos 4 planetarios giran respectivamente como se aclara con la flecha 42 alrededor de su propio eje y con la flecha 43 alrededor del husillo 4 central. De esta manera se lleva a cabo la compresión o compactación pretendida según la invención de la mezcla de componentes utilizada según la invención de las formas farmacéuticas producidas según la invención.

Siempre que sea necesario, la prensa extrusora de rodillos planetarios utilizada presenta no sólo una zona de extrusión (9), sino al menos otra para poder desgasificar opcionalmente también la mezcla a extruirse.

20 El procedimiento según la invención puede llevarse a cabo de manera discontinua o continua, preferiblemente continua.

Las formas farmacéuticas obtenidas mediante el procedimiento según la invención destacan porque, tal como se ha mencionado, debido a su dureza, no pueden pulverizarse. De esta manera prácticamente se descarta un abuso por vía oral, parenteral, especialmente intravenosa o nasal. Sin embargo, para prevenir cualquier posible abuso en el caso de una trituración y/o en el caso de una pulverización, que se podría producir mediante una acción de fuerza extraordinaria sobre las formas farmacéuticas obtenidas mediante el procedimiento de producción según la invención, en una forma de realización preferente estas formas farmacéuticas pueden contener, como adyuvantes, otros agentes que dificultan o impiden el abuso.

30 Así, la forma farmacéutica obtenida según la invención puede presentar, además de al menos un principio activo con potencial de crear dependencia, al menos un componente (C) polimérico y opcionalmente una cera (D), también al menos uno de los siguientes componentes:

- (a) al menos una sustancia irritante de la cavidad nasal y/o faríngea,
- (b) al menos un agente que aumenta la viscosidad, que en un extracto obtenido a partir de la forma farmacéutica con ayuda de una cantidad mínima necesaria de un líquido acuoso forma un gel que preferiblemente al introducirlo en otra cantidad de un líquido acuoso puede seguir distinguiéndose visualmente,
- 35 (c) al menos un antagonista para cada uno de los principios activos con potencial de crear dependencia,
- (d) al menos un emético,
- (e) al menos un colorante como agente de rechazo,
- (f) al menos una sustancia amarga.

40 Los componentes (a) a (f) son adecuados en cada caso por sí mismos, adicionalmente para proteger las formas farmacéuticas obtenidas mediante el procedimiento según la invención frente al abuso. Así, el componente (a) es especialmente adecuado para proteger frente al abuso vía nasal, oral y/o parenteral, preferiblemente intravenosa, el componente (b) frente al abuso por vía parenteral, en especial por vía intravenosa y/o nasal, el componente (c) frente al abuso por vía nasal y/o parenteral, en especial por vía intravenosa, el componente (d) preferiblemente frente al abuso por vía parenteral, en especial por vía intravenosa y/u oral y/o nasal, el componente (e) como agente disuasorio visual frente al abuso por vía oral o parenteral y el componente (f) frente al abuso por vía oral o nasal. Mediante el uso conjunto según la invención de al menos uno de los componentes anteriormente mencionados se consigue impedir el abuso de manera todavía más eficaz en el caso de las formas farmacéuticas obtenidas mediante el procedimiento según la invención.

50 Por ejemplo, la forma farmacéutica obtenida según la invención también puede presentar dos o más de los componentes (a)-(f) en combinación, preferiblemente (a), (b) y opcionalmente (c) y/o (f) y/o (e) o (a), (b) y opcionalmente (d) y/o (f) y/o (e).

En otra forma de realización, la forma farmacéutica según la invención puede presentar todos los componentes (a)-(f).

5 Cuando la forma farmacéutica obtenida mediante el procedimiento según la invención comprende un componente (a) que impide el abuso, según la invención, se tienen en cuenta como sustancias que irritan la cavidad nasal y/o faríngea todas aquellas que, en el caso de la aplicación abusiva a través de la cavidad nasal y/o faríngea, producen una reacción del organismo que o bien es tan desagradable para el farmacodependiente que no quiere o no puede continuar la aplicación, por ejemplo escozor, o bien contrarresta la absorción del principio activo correspondiente de modo fisiológico, por ejemplo aumentando la secreción nasal o estornudos. Estas sustancias que habitualmente 10 irritan la cavidad nasal y/o faríngea también pueden producir, en el caso de la aplicación vía parenteral, especialmente intravenosa, desde una sensación muy desagradable hasta un dolor insoportable, de modo que el farmacodependiente no puede o no quiere continuar por más tiempo la toma.

15 Sustancias que irritan la cavidad nasal y/o faríngea especialmente adecuadas son aquellas que producen escozor, picor, estornudos, un aumento de la secreción o una combinación de al menos dos de estas irritaciones. El experto conoce las sustancias correspondientes y la cantidad habitual que debe utilizarse o ésta puede obtenerse mediante ensayos preliminares.

La sustancia que irrita la cavidad nasal y/o faríngea del componente (a) se basa preferiblemente en una o más sustancias contenidas o una o varias partes vegetales de al menos una droga picante.

20 Las drogas picantes correspondientes son en sí conocidas para el experto y se describen por ejemplo en "Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre Inhaltsstoffe" del Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2ª edición revisada, editorial Gustav Fischer, Stuttgart-Nueva York, 1982, páginas 82 y siguientes.

25 Preferiblemente, a la forma farmacéutica obtenida según la invención puede añadirse como componente (a) una o más sustancias de al menos una droga picante seleccionada de entre el grupo consistente en *Allii sativi Bulbus*, *Asari Rhizoma c. Herba*, *Calami Rhizoma*, *Capsici fructus* (pimiento picante), *Capsici fructus acer* (pimienta de cayena), *Curcumae longae Rhizoma*, *Curcumae xanthorrhizae Rhizoma*, *Galangae Rhizoma*, *Myristicae Semen*, *Piperis nigri fructus* (pimienta), *Sinapis alba (Erucae) Semen*, *Sinapis nigri Semen*, *Zedoariae Rhizoma* y *Zingiberis Rhizoma*, en especial de entre el grupo consistente en *Capsici fructus* (pimiento picante), *Capsici Fructus acer* (pimienta de cayena) y *Piperis nigri fructus* (pimienta).

En cuanto a las sustancias de drogas picantes, se trata preferiblemente de compuestos de o-metoxi(metil)fenol, compuestos amidas de ácido, aceites de mostaza o compuestos sulfuro o derivados de éstos.

30 Es especialmente preferente al menos una sustancia presente en las drogas picantes seleccionada del grupo consistente en miristicina, elemicina, isoeugenol,  $\alpha$ -asarona, safrol, gingeroles, xantorizol, capsaicinoides, preferiblemente capsaicina, derivados de capsaicina, como N-vainillil-9E-octadecenamida, dihidrocapsaicina, nordihidrocapsaicina, homocapsaicina, norcapsaicina, y nomorcapsaicina, piperina, preferiblemente trans-piperina, glucosinolatos, preferiblemente basados en aceites de mostaza no volátiles, en particular basados en aceite de p- 35 hidroxibencilmostaza, aceite de metilmercaptomostaza o aceite de metilsulfonilmostaza, y compuestos derivados de estas sustancias.

Si se utilizan una o más sustancias contenidas en las drogas picantes correspondientes, preferentemente la cantidad presente en una unidad de administración obtenida mediante el procedimiento según la invención es del 0,001 al 0,005% en peso, con respecto al peso total de la unidad de administración.

40 Por unidad de administración se entiende una unidad de dosis separada o separable, por ejemplo un comprimido o una cápsula.

Preferiblemente, la forma farmacéutica obtenida mediante el procedimiento según la invención puede contener partes vegetales de las drogas picantes correspondientes en una cantidad del 0,01 al 30% en peso, preferentemente del 0,1 al 0,5% en peso, en cada caso con respecto al peso total de la unidad de administración.

45 Otra posibilidad para prevenir el abuso en el caso de la forma farmacéutica obtenida según la invención consiste en añadir a la forma farmacéutica al menos un agente que aumenta la viscosidad como otro componente (b) que impide el abuso, que en un extracto obtenido a partir de la forma farmacéutica con ayuda de una cantidad mínima necesaria de un líquido acuoso forme un gel que apenas puede aplicarse sin riesgo y que, preferiblemente, al introducirlo en otra cantidad de un líquido acuoso puede seguir distinguiéndose visualmente.

50 La distinción visual en el sentido de la presente invención significa que el gel que contiene el principio activo formado con ayuda de una cantidad mínima necesaria de líquido acuoso, durante la introducción preferiblemente con ayuda

de una aguja de inyección, permanece esencialmente insoluble y cohesivo en otra cantidad de líquido acuoso a 37°C y no puede dispersarse fácilmente en la medida que haga posible una administración vía parenteral, especialmente intravenosa, sin riesgo. Preferiblemente, la duración de la distinción visual es de al menos un minuto, preferiblemente de al menos 10 minutos.

- 5 El aumento de la viscosidad del extracto hace que sea más difícil o incluso imposible su paso a través de la aguja o limita su capacidad para ser inyectado. Siempre que el gel pueda seguir distinguiéndose visualmente, significa que el gel obtenido al introducirlo en otra cantidad de líquido acuoso, por ejemplo mediante inyección en la sangre, permanece primero en forma de un hilo generalmente cohesivo que, aunque se rompe en pequeños fragmentos por acción mecánica, sin embargo no puede dispersarse ni disolverse de modo que sea posible una administración vía parenteral, especialmente intravenosa, sin riesgo. En combinación con al menos otro componente (a) o (c) a (e) opcionalmente presente, esto produce un escozor insoportable adicional, vómitos, sabor desagradable y/o disuasión visual.

Por tanto, una administración intravenosa del gel correspondiente conduciría muy probablemente a daños graves para la salud del farmacodependiente.

- 15 Para comprobar si un agente que aumenta la viscosidad es adecuado como componente (b) para su uso en la forma farmacéutica obtenida según la invención, se mezcla el principio activo con el agente que aumenta la viscosidad y se suspende en 10 ml de agua a una temperatura de 25°C. Si en este caso se forma un gel que cumple las condiciones anteriormente mencionadas, el agente que aumenta la viscosidad correspondiente es adecuado para impedir o evitar adicionalmente el abuso en el caso de las formas farmacéuticas obtenidas según la invención.

- 20 Si se añade a la forma farmacéutica obtenida según la invención el componente (b), se utilizan preferiblemente uno o más agentes que aumentan la viscosidad seleccionados del grupo que comprende celulosa microcristalina con el 11% en peso de carboximetilcelulosa sódica (Avicel® RC 591), carboximetilcelulosa sódica (Blanose®, CMC-Na C300P®, Frimulsion BLC-5®, Tilose C300 P®), poli(ácido acrílico) (Carbopol® 980 NF, Carbopol® 981), harina de semilla de algarroba (Cesagum® LA-200, Cesagum® LID/150, Cesagum® LN-1), pectinas como pectina cítrica (Cesapectin® HM Medium Rapid Set), pectina de manzana, pectina de corteza de limón, almidón de maíz de cera (C\*Gel 04201®), alginato de sodio (Frimulsion ALG (E401)®), harina de semilla 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 de sodio, tragacanto, goma de tara (Vidogum SP 200®), goma welan – polisacárido fermentado (K1A96), goma xantano (Xantural 180®). Son especialmente preferentes los xantanos. Las denominaciones indicadas entre paréntesis son los nombres comerciales bajo los cuales se comercializan los respectivos materiales. En general, una cantidad de (de los) agente(s) que aumentan la viscosidad mencionado(s) del 0,1 al 5% en peso es suficiente para cumplir las condiciones anteriormente mencionadas.

- 35 Los agentes que aumentan la viscosidad del componente (b), si existen, se encuentran en la forma farmacéutica obtenida según la invención en cantidades de al menos 5 mg por unidad de administración, es decir, por unidad de dosis.

- 40 En una forma de realización especialmente preferente de la presente invención, se utilizan como componente (b) aquellos agentes de aumento de la viscosidad que, durante la extracción a partir de la forma farmacéutica con la cantidad mínima necesaria de líquido acuoso, forman un gel que incluye burbujas de aire. Los geles así obtenidos destacan por un aspecto turbio que además alerta visualmente al potencial farmacodependiente y le impide su administración vía parenteral.

El componente (C) también puede servir opcionalmente como agente de aumento de la viscosidad adicional, formando un gel con ayuda de una cantidad mínima necesaria de un líquido acuoso.

- 45 También es posible formular los agentes que aumentan la viscosidad y el resto de los constituyentes en una disposición separada espacialmente entre sí en la forma farmacéutica obtenida según la invención.

- 50 Además, la forma farmacéutica obtenida según la invención puede presentar, para prevenir y proteger frente al abuso, el componente (c), concretamente uno o más antagonistas para el o los principios activos con potencial de crear dependencia, de modo que la cantidad de antagonista se dispone preferiblemente de manera espacialmente separada del resto de los constituyentes de la forma farmacéutica obtenida según la invención y no debe producir ningún efecto en caso de un uso correcto.

El experto conoce los antagonistas adecuados para impedir el abuso de principios activos y éstos pueden presentarse en la forma farmacéutica obtenida según la invención como tales o en forma de sus derivados correspondientes, especialmente ésteres o éteres, o en cada caso en forma de compuestos fisiológicamente compatibles correspondientes, especialmente en forma de sus sales o solvatos.

5 Si el principio activo presente en la forma farmacéutica es un opioide, como antagonista se utiliza preferiblemente uno seleccionado de entre el grupo que comprende naloxona, naltrexona, nalmefeno, nalida, nalmexona, nalorfina o nalufina, en cada caso opcionalmente en forma de un compuesto fisiológicamente compatible correspondiente, especialmente en forma de una base, una sal o un solvato. Preferiblemente, si se prevé la incorporación con el componente (c), los antagonistas correspondientes se utilizan en una cantidad de al menos 1 mg, en especial en una cantidad de 3 a 100 mg, en particular de 5 a 50 mg por forma farmacéutica, es decir, por unidad de dosis.

10 Si la forma farmacéutica obtenida según la invención presenta como principio activo un estimulante, el antagonista es preferiblemente un neuroléptico, preferiblemente al menos un compuesto seleccionado del grupo que comprende haloperidol, prometacina, fluofenozina, perfenazina, levomepromazina, tioridazina, perazina, clorpromazina, clorprotixeno, zuclopentixol, flupentixol, protipendilo, zotepina, benperidol, piparmerona, melperol y bromperidol.

Preferiblemente, la forma farmacéutica obtenida según la invención presenta estos antagonistas en una dosificación terapéutica habitual, conocida por el experto, en especialmente en una cantidad que se multiplica de dos a tres veces con respecto a la dosificación habitual por unidad de dosis.

15 Si la combinación para prevenir y proteger la forma farmacéutica obtenida según la invención frente al abuso comprende el componente (d), puede presentar al menos un emético, preferiblemente en una disposición separada espacialmente del resto de los componentes de la forma farmacéutica obtenida según la invención y que no debería producir ningún efecto en el organismo en caso de un uso correcto.

20 El experto conoce los eméticos adecuados para impedir el abuso de un principio activo y éstos pueden presentarse en la forma farmacéutica obtenida según la invención como tales o en forma de derivados correspondientes, especialmente ésteres o éteres, o en cada caso en forma de compuestos fisiológicamente compatibles correspondientes, especialmente en forma de sus sales o solvatos.

25 Para la forma farmacéutica obtenida según la invención, son especialmente preferentes los eméticos basados en una o más sustancias de *Ipecacuanhae radix* (raíz de ipecacuana), preferiblemente basado en la sustancia emetina, tal como se describe en "Pharmazeutische Biologie – Drogen und ihre Inhaltsstoffe" del Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2ª edición revisada, editorial Gustav Fischer, Stuttgart, Nueva York 1982.

Preferiblemente, la forma farmacéutica obtenida según la invención puede presentar como componente (d) el emético emetina, preferentemente en una cantidad de al menos 3 mg, en especial de al menos 10 mg y en particular en una cantidad de al menos 20 mg por forma farmacéutica, es decir, por unidad de dosis.

30 Asimismo, como emético puede utilizarse preferiblemente apomorfina como protección adicional frente al abuso, preferiblemente en una cantidad de al menos 3 mg, en especial de al menos 5 mg y en particular de al menos 7 mg por unidad de dosis.

35 Si la forma farmacéutica obtenida según la invención contiene el componente (e) como adyuvante adicional para impedir el abuso, entonces usando un colorante de este tipo, al intentar extraer el principio activo para una administración vía parenteral, preferiblemente intravenosa, se producirá una coloración intensa de la disolución acuosa correspondiente, que puede disuadir al potencial farmacodependiente. También el abuso por vía oral, que se realiza normalmente mediante extracción acuosa del principio activo, puede impedirse con esta coloración. Colorantes adecuados, así como las cantidades requeridas para el efecto disuasorio necesario deben tomarse del documento WO 03/015531.

40 Si la forma farmacéutica obtenida según la invención contiene como adyuvante adicional que impide el abuso el componente (f), entonces mediante esta adición de al menos una sustancia amarga, con el empeoramiento de sabor de la forma farmacéutica que aparece con ella, se evita adicionalmente el abuso vía oral y/o nasal.

45 Sustancias amargas adecuadas, así como las cantidades eficaces para el uso deben tomarse del documento US-2003/0064099 A1. Preferiblemente, como sustancias amargas son adecuados aceites aromáticos, preferiblemente esencia de menta, de eucalipto, de almendra amarga, mentol, aromas frutales, preferiblemente sustancias aromáticas de limones, naranjas, limas, pomelo o mezclas de los mismos, y/o benzoato de denatonio (Bitrex®). Se utiliza de manera especialmente preferente benzoato de denatonio.

La forma farmacéutica sólida obtenida según la invención es adecuada para la administración oral, vaginal o rectal, preferiblemente oral, en seres humanos y animales.

50 La forma farmacéutica obtenida según la invención administrable por vía oral puede presentarse, como se ha mencionado, en forma multiparticulada, preferiblemente en forma de granulados, en especial cilíndricos, esferas, perlas o gránulos, opcionalmente rellenas en cápsulas o comprimidas resultando en comprimidos. Preferiblemente,

las formas multiparticuladas presentan un tamaño mínimo de 0,1 mm hasta 10 cm, en especial un tamaño de 0,1 a 3,0 mm, en particular un tamaño de 0,5 a 2 mm.

5 En una forma de realización especialmente preferente, la forma farmacéutica obtenida según la invención se encuentra en forma de comprimido, cápsula o en forma de un sistema terapéutico oral osmótico (OROS, "Oral Release Osmotic System"), preferiblemente cuando está todavía presente al menos otro componente (a) - (f) que impide el abuso.

10 Si los componentes (c) y/o (d) y/o (f) están presentes en la forma farmacéutica producida según la invención, debe tenerse en cuenta que están formulados de tal manera o dosificados en cantidades tan pequeñas que, en caso de una administración correcta de la forma farmacéutica, no puedan desarrollar prácticamente ningún efecto perjudicial al paciente o a la eficacia del principio activo.

15 Si la forma farmacéutica producida según la invención contiene el componente (d) y/o (f), la dosificación se elige de tal manera que, en el caso de la aplicación oral correcta, no se produzca ningún efecto negativo. Sin embargo, si la dosificación prevista de la forma farmacéutica se supera por descuido, especialmente en el caso de niños, o en caso de abuso, se produce malestar o náuseas o sabor desagradable. El experto puede determinar fácilmente mediante ensayos preliminares sencillos la cantidad respectiva del componente (d) y/o (f) que el paciente no tolera en el caso de la aplicación oral correcta.

20 Si se prevé la capacidad de pulverización prácticamente imposible de la forma farmacéutica según la invención para proteger a la forma farmacéutica que contiene los componentes (c) y/o (d) y/o (f), aunque de manera independiente de ello, estos componentes deberían utilizarse en una dosificación tan alta que, en el caso de una aplicación abusiva de la forma farmacéutica, desencadenen un efecto negativo intenso al farmacodependiente. Esto se consigue preferiblemente mediante la separación espacial al menos del principio activo o de los principios activos de los componentes (c) y/o (d) y/o (f), de modo que preferiblemente el principio activo o los principios activos se encuentren en al menos una subunidad (X) y los componentes (c) y/o (d) y/o (f) en al menos una subunidad (Y) y de modo que los componentes (c), (d) y (f) no desarrollen su acción durante la toma y/o en el organismo, en el caso de una aplicación correcta de la forma farmacéutica, y el resto de los componentes de la formulación, especialmente los componentes (C), sean idénticos.

Si la forma farmacéutica según la invención presenta al menos 2 de los componentes (c) y (d) o (f), éstos pueden encontrarse respectivamente en las mismas o en diferentes subunidades (Y). Preferiblemente, si están presentes, todos los componentes (c) y (d) y (f) se encuentran en una subunidad (Y), que es la misma para todos.

30 Subunidades en el sentido de la presente invención son formulaciones sólidas que contienen en cada caso, además de los adyuvantes habituales conocidos por el experto, y del (los) principio(s) activo(s), preferiblemente también al menos un polímero (C) y opcionalmente al menos uno de los componentes (a) y/o (b) y/o (e) opcionalmente presentes o preferiblemente en cada caso al menos un polímero (C) y el(los) antagonista(s) y/o el emético (los eméticos) y/o el componente (e) y/o el componente (f) y opcionalmente al menos uno de los componentes (a) y/o (b) 35 opcionalmente presentes. En este sentido, debe tenerse en cuenta que preferiblemente cada una de las subunidades se formula según el procedimiento anteriormente indicado, siempre que se desee o sea necesaria la destreza mecánica.

40 Una ventaja esencial de la formulación separada de los principios activos de los componentes (c) o (d) o (f) en subunidades (X) e (Y) de la forma farmacéutica producida según la invención consiste en que, en el caso de su aplicación correcta, los componentes (c) y/o (d) y/o (f) prácticamente no se liberan durante la toma y/o en el organismo o sólo se liberan en cantidades tan pequeñas que no desarrollan ningún efecto perjudicial al paciente o a los resultados del tratamiento, o que durante el paso a través del organismo del paciente sólo se liberan en aquellos lugares de liberación en los que no se da una absorción suficiente para su eficacia. Preferiblemente, en el caso de una aplicación correcta de la forma farmacéutica, los componentes (c) y/o (d) y/o (f) prácticamente no se liberan en 45 el organismo del paciente o el paciente no los percibe.

El experto comprende que estas condiciones anteriormente mencionadas pueden variar en función de los componentes (c), (d) y/o (f) utilizados, así como de la formulación de las subunidades o de la forma farmacéutica. La formulación óptima para la forma farmacéutica respectiva puede determinarse mediante ensayos preliminares sencillos. Cuando sea necesario para impedir el abuso, es decisivo que las subunidades respectivas contengan el polímero (C) y opcionalmente (D) y se formulen de la manera indicada y se produzcan según la invención. 50

Si el farmacodependiente consigue, contra pronóstico, triturar una forma farmacéutica de este tipo obtenida según la invención que presente los componentes (c) y/o (e) y/o (d) y/o (f) en subunidades (Y) y obtener un polvo, que debe extraerse con un agente de extracción adecuado, con la finalidad de la toma abusiva del principio activo, además del principio activo obtendrá también los respectivos componentes (c) y/o (e) y/o (f) y/o (d) en una forma en la que no 55 pueden separarse fácilmente del principio activo, de modo que, durante la aplicación de la forma farmacéutica

manipulada, especialmente en el caso de administración vía oral y/o parenteral, desarrolla su acción incluso durante la toma y/o en el organismo y produce adicionalmente un efecto negativo correspondiente al componente (c) y/o (d) y/o (f) en el farmacodependiente o le disuade de intentar extraer el principio activo por la coloración, impidiendo así el abuso de la forma farmacéutica.

- 5 La formulación según la invención de una forma farmacéutica en la que se ha conseguido una separación espacial del principio activo o de los principios activos de los componentes (c), (d) y/o (e), preferiblemente mediante la formulación en diferentes subunidades, puede tener lugar de diversas maneras, de modo que las subunidades correspondientes de una forma farmacéutica de este tipo puedan encontrarse, respectivamente, en cualquier disposición espacial unas con respecto a las otras, siempre que se cumplan las condiciones anteriormente mencionadas para la liberación de los componentes (c) y/o (d).

- 10 El experto comprende que los componentes (a) y/o (b) opcionalmente también presentes pueden formularse en la forma farmacéutica producida según la invención, preferiblemente tanto en las subunidades (X) e (Y) respectivas, como también en forma de subunidades independientes correspondientes a las subunidades (X) e (Y), siempre que no se afecte a la protección de la forma farmacéutica frente al abuso ni a la liberación del principio activo en el caso de la aplicación correcta mediante el tipo de formulación y el polímero (C) se formule preferiblemente de manera conjunta y la formulación se lleve a cabo mediante el procedimiento según la invención.

- 15 En una forma de realización preferente de la forma farmacéutica producida según la invención, las subunidades (X) e (Y) se encuentran en forma multiparticulada, prefiriéndose los granulados, esferas, perlas o gránulos, y se elige la misma forma, es decir, la misma configuración, tanto para la subunidad (X) como la (Y), para que no sea posible ninguna separación de las subunidades (X) de las (Y) por selección mecánica. Preferiblemente, las formas multiparticuladas presentan un tamaño en el intervalo de 0,1 a 3 mm, en especial de 0,5 a 2 mm.

Las subunidades (X) e (Y) en forma multiparticulada también pueden estar rellenas en una cápsula o prensarse para dar un comprimido, de modo que las formulaciones finales respectivas tienen lugar de tal modo que las subunidades (X) e (Y) también se conserven en la forma farmacéutica resultante.

- 20 Las subunidades (X) o (Y) multiparticuladas respectivas con idéntica conformación tampoco deberían distinguirse visualmente entre sí, para que el farmacodependiente no pueda separarlas mediante simple selección. Esto puede garantizarse mediante la aplicación de recubrimientos idénticos que pueden adoptar, además de esta función de igualación, también otras funciones, por ejemplo la liberación sostenida de uno o más principios activos o un acabado resistente a los jugos gástricos de las subunidades respectivas.

- 25 En otra forma de realización preferente de la presente invención, las subunidades (X) e (Y) se disponen las unas respecto a las otras en forma de capas, respectivamente.

- 30 Preferiblemente, para ello, las subunidades (X) e (Y) en forma de capas en la forma farmacéutica producida según la invención se disponen verticalmente u horizontalmente las unas con respecto a las otras, de modo que, en cada caso, también pueden encontrarse una o varias subunidades (X) en forma de capas y una o varias subunidades (Y) en forma de capas en la forma farmacéutica, de modo que, además de las series de capas (X)-(Y) o (X)-(Y)-(X) preferentes, también se considera cualquier otra serie de capas, opcionalmente en combinación con capas que contienen los componentes (a) y/o (b).

- 35 También es preferente una forma farmacéutica producida según la invención donde la subunidad (Y) forma un núcleo envuelto completamente por la subunidad (X), de modo que entre estas capas puede estar presente una capa de separación (Z). Una estructura correspondiente es también adecuada para las formas multiparticuladas anteriormente mencionadas, de modo que ambas subunidades (X) e (Y), así como una capa de separación (Z) opcionalmente presente, que debería cumplir los requisitos de dureza según la invención, se formulan en una forma multiparticulada única e igual mediante el procedimiento según la invención.

- 40 En otra forma de realización preferente de la forma farmacéutica producida según la invención, la subunidad (X) forma un núcleo que está envuelto por la subunidad (Y), de modo que esta última presente un conducto que conduce desde el núcleo hasta la superficie de la forma farmacéutica.

Entre una capa de la subunidad (X) y una capa de la subunidad (Y), la forma farmacéutica producida según la invención puede presentar, respectivamente, una o varias, preferiblemente una capa de separación (Z), que opcionalmente puede hincharse, para la separación espacial de la subunidad (X) de (Y).

- 45 Si la forma farmacéutica producida según la invención presenta las subunidades (X) e (Y) en forma de capa, así como una capa de separación (Z) opcionalmente presente, en una disposición vertical u horizontal, al menos

parcialmente, ésta se presenta preferiblemente en forma de comprimido, de un producto de coextrusión o de un producto laminado, que se produce mediante el procedimiento según la invención.

5 En este caso, en una forma de realización especialmente preferente, puede estar completamente recubierta la superficie libre de la subunidad (Y), y opcionalmente al menos una parte de la superficie libre de la(s) subunidad(es) (X), y opcionalmente al menos una parte de la superficie libre de la(s) capa(s) de separación (Z) opcionalmente presente(s), con al menos una capa barrera (Z') que impide la liberación del componente (c) y/o (e) y/o (d) y/o (f). La capa barrera (Z') también debe cumplir los requisitos previos de dureza según la invención.

10 También es especialmente preferente una forma de realización de la forma farmacéutica producida según la invención que presenta una disposición vertical u horizontal de las capas de las subunidades (X) e (Y) y al menos una capa de empuje ("push") (p) dispuesta entre ellas, así como opcionalmente una capa de separación (Z), en la que todas las superficies libres de la estructura en capas compuesta por las subunidades (X) e (Y), la capa "push" y la capa de separación (Z) opcionalmente presente, están acabadas con un recubrimiento (E) semipermeable que es permeable para un medio de liberación, esto es normalmente un líquido fisiológico e impermeable esencialmente para el principio activo y para el componente (c) y/o (d) y/o (f) y de modo que este recubrimiento (E) en la zona de la subunidad (X) presenta al menos una abertura para la liberación del principio activo.

15 El experto conoce formas farmacéuticas correspondientes, por ejemplo con la denominación sistema terapéutico oral osmótico (OROS), así como materiales y procedimientos adecuados para su producción, entre otros, a partir de los documentos US 4.612.008, US 4.765.989 y US 4.783.337.

20 En otra forma de realización preferente, la subunidad (X) de la forma farmacéutica producida según la invención tiene forma de un comprimido, donde la zona de unión de ambas superficies y opcionalmente una de las superficies base está cubierta con una capa barrera (Z') que contiene el componente (c) y/o (d) y/o (f).

25 El experto comprende que los adyuvantes de la(s) subunidad(es) (X) o (Y) utilizados en cada caso durante la producción según la invención de las formas farmacéuticas respectivas, así como opcionalmente la(s) capa(s) de separación (Z) presente(s) y/o la(s) capa(s) barrera (Z') varían en función de su disposición en la forma farmacéutica, del tipo de aplicación, así como en función del principio activo respectivo, de los componentes (a) y/o (b) y/o (e) opcionalmente presentes y del componente (c) y/o (d) y/o (f). El experto conoce los materiales que disponen de las propiedades requeridas en cada caso.

30 Si la liberación del componente (c) y/o (d) y/o (f) a partir de la subunidad (Y) de la forma farmacéutica producida según la invención se impide con ayuda de una envoltura, preferiblemente una capa barrera, la subunidad puede componerse de materiales habituales, conocidos para el experto, contener preferiblemente al menos un polímero (C) y producirse preferiblemente según la invención.

Si no se prevé ninguna capa barrera (Z') para impedir la liberación del componente (c) y/o (d) y/o (f), los materiales de las subunidades deben elegirse de modo que se descarte prácticamente una liberación del componente (c) y/o (d) respectivos a partir de la subunidad (Y).

35 Para ello, pueden utilizarse preferiblemente los materiales enumerados a continuación, que también son adecuados para la estructura de la capa barrera y que deberían contener preferiblemente al menos un polímero (C) para cumplir las condiciones de dureza.

40 Los materiales preferentes son aquellos que se seleccionan del grupo consistente en alquilcelulosas, hidroxialquilcelulosas, glucanos, escleroglucanos, mananos, xantanos, copolímeros de poli[bis(p-carboxifenoxi)propano y ácido sebácico], preferiblemente en una razón molar de 20:80 (comercial con la denominación 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, poli(alcoholes vinílicos), poli(vinil éter), poli(éster vinílico), polivinilos halogenados, poliglicólidos, polisiloxanos, así como poliuretanos y sus copolímeros.

45 Materiales especialmente adecuados pueden seleccionarse del grupo que se compone de metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, hidroxibutilmetilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa (de peso molecular bajo, medio o alto), acetato-propionato de celulosa, acetato-butilato de celulosa, acetato-ftalato de celulosa, carboximetilcelulosa, triacetato de celulosa, sulfato de celulosa sódico, poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de etilo), poli(metacrilato de butilo), poli(metacrilato de isobutilo), poli(metacrilato de hexilo), poli(metacrilato de isodecilo), poli(metacrilato de laurilo), poli(metacrilato de fenilo), poli(acrilato de metilo), poli(acrilato de isopropilo), poli(acrilato de isobutilo), poli(acrilato de octadecilo), polietileno, polietileno de baja densidad, polietileno de alta densidad, polipropileno, polietilenglicol, óxido de polietileno, tereftalato de polietileno, poli(alcohol vinílico), poli(vinil isobutil éter), poli(acetato de vinilo) y poli(cloruro de vinilo).

Copolímeros especialmente adecuados pueden seleccionarse del grupo consistente en copolímeros de metacrilato de butilo y metacrilato de isobutilo, copolímeros de metil vinil éter y ácido maleico de elevado peso molecular, copolímeros de metil vinil éter y éster monoetilico de ácido maleico, copolímeros de metil vinil éter y anhídrido de ácido maleico, así como copolímeros de alcohol vinílico y acetato de vinilo.

- 5 Otros materiales adecuados para formular la capa barrera son almidones, policaprolactona rellena (documento WO98/20073), poliesteramidas alifáticas (documentos DE 19 753 534 A1, DE 19 800 698 A1, EP 0 820 698 A1), poliesteruretanos alifáticos y aromáticos (documento DE 19822979), poli(alcanoatos de hidroxilo), especialmente poli(butirato de hidroxilo), poli(valerato de hidroxilo), caseína (documento DE 4 309 528), polilactidas y copolilactidas (documento EP 0 980 894 A1).
- 10 Opcionalmente, los materiales anteriormente mencionados pueden mezclarse con otros adyuvantes habituales conocidos por el experto seleccionados preferiblemente del grupo que consiste en monoestearato de glicerilo, derivados de triglicéridos semisintéticos, glicéridos semisintéticos, aceite de ricino hidrogenado, pamitoestearato de glicerilo, behenato de glicerilo, polivinilpirrolidona, gelatinas, estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato de sodio, talco, benzoato de sodio, ácido bórico y sílice coloidal, ácidos grasos, triglicéridos sustituidos, glicéridos, polioxialquilenglicoles y sus derivados.

Si la forma farmacéutica producida según la invención presenta una capa de separación (Z'), ésta puede componerse preferiblemente de los materiales descritos anteriormente para la capa barrera, al igual que la subunidad (Y) no envuelta. El experto comprende que también puede controlarse la liberación del principio activo o del componente (c) y/o (d) a partir de la subunidad respectiva mediante el espesor de la capa de separación.

- 20 La forma farmacéutica producida según la invención puede presentar uno o varios principios activos al menos en parte en forma de liberación sostenida, de modo que la liberación sostenida del principio activo puede conseguirse con ayuda de materiales y procedimientos habituales, conocidos para el experto, por ejemplo, mediante integración del principio activo en una matriz de liberación sostenida o mediante la aplicación de uno o varios recubrimientos de liberación sostenida. Pero la liberación del principio activo debe controlarse de manera que las condiciones
- 25 anteriormente mencionadas se cumplan en cada caso, por ejemplo, que en el caso de la aplicación correcta de la forma farmacéutica el principio activo o los principios activos se libere(n) de manera prácticamente completa antes de que el componente (c) y/o (d) opcionalmente presentes puedan desarrollar un efecto perjudicial. Mediante la liberación sostenida, la liberación del principio activo puede controlarse de tal manera que baste con una administración de la forma farmacéutica de dos veces o una vez al día, lo que resulta ventajoso especialmente en el
- 30 caso de los principios activos que contienen opioides para la analgesia.

- La liberación sostenida y controlada desde la forma farmacéutica producida según la invención se consigue preferiblemente mediante integración del principio activo en una matriz. Los adyuvantes que sirven como materiales de matriz controlan la liberación del principio activo. Materiales de matriz pueden ser, por ejemplo, materiales
- 35 hidrófilos que forman geles, a partir de los cuales la liberación del principio activo tiene lugar principalmente mediante difusión, o pueden ser materiales hidrófobos, desde éstos la liberación del principio activo tiene lugar principalmente mediante difusión desde los poros en la matriz.

- Como materiales de matriz pueden emplearse materiales hidrófilos fisiológicamente compatibles conocidos. Preferiblemente, se utilizan como materiales de matriz hidrófilos polímeros, en especial éteres de celulosa, éteres de celulosa y/o resinas acrílicas. De forma especialmente preferente etilcelulosa, hipromelosa, hidroxipropilcelulosa,
- 40 hidroximetilcelulosa, ácido poli(met)acrílico y/o sus derivados, como sus sales, amidas o ésteres.

También son preferentes materiales de matriz compuestos por materiales hidrófobos, como polímeros hidrófobos, ceras, grasas, ácidos grasos de cadena larga, alcoholes grasos o ésteres o éteres correspondientes o sus mezclas. Se utilizan de manera especialmente preferente como materiales hidrófobos, mono o diglicéridos de ácidos grasos C<sub>12</sub>-C<sub>30</sub> y/o alcoholes grasos C<sub>12</sub>-C<sub>30</sub> y/o ceras o sus mezclas.

- 45 También es posible utilizar mezclas de los materiales hidrófilos e hidrófobos anteriormente mencionados como materiales de matriz.

Además, los componentes (C) y el componente (D) opcionalmente presente también pueden servir como materiales de matriz adicionales.

- 50 Si la forma farmacéutica producida según la invención está prevista para la administración oral, puede presentar preferiblemente también un recubrimiento resistente a los jugos gástricos que se disuelve en función del pH del entorno de liberación. Mediante este recubrimiento puede conseguirse que la forma farmacéutica producida según la invención atraviese el tracto gástrico de manera no disuelta y el principio activo se libere sólo en el tracto intestinal. Preferiblemente, el recubrimiento resistente a los jugos gástricos se disuelve a un pH de entre 5 y 7,5. Las formas

farmacéuticas producidas según la invención también pueden dotarse de recubrimientos de liberación sostenida y/o enmascaradores del sabor.

5 El experto conoce los materiales y procedimientos correspondientes para la liberación sostenida de principios activos, así como para la aplicación de recubrimientos resistentes a los jugos gástricos y/o de liberación sostenida, 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.

#### Lista de números de referencia

	1	eje
10	2	dirección del flujo (dirección de extrusión) del producto (mezcla)
	3	husillo central con cabezal 32 de husillo
	31	flancos del husillo central
	4	husillo planetario
	41	flancos del husillo planetario
15	42	dirección de giro del husillo planetario alrededor del eje propio
	43	dirección de giro del husillo planetario alrededor del husillo central
	5	tornillo de alimentación
	6	carcasa (cubierta)
	61	flancos de la carcasa
20	7	dispositivo de carga
	8	zona de toberas
	9	zona de extrusión

#### Método para determinar la resistencia a la rotura

25 Para comprobar si un material puede utilizarse como componente (C) o (D), el material se prensa para dar un comprimido con un diámetro de 10 mm y una altura de 5 mm con una fuerza de 150 N, a una temperatura que se corresponde al menos al punto de ablandamiento del polímero y se determina con ayuda de un diagrama DSC del material. Con los comprimidos así producidos, se determina la resistencia a la rotura según el método para determinar la resistencia a la rotura de comprimidos publicado en la Farmacopea Europea 1997, página 143, 144, método nº 2.9.8., usando el equipo citado a continuación. Como equipo para la medición se utiliza una máquina de ensayo de materiales de Zwick "Zwick Z 2.5", una máquina de ensayo de materiales con F<sub>máx</sub> 2,5 kN, curso transversal máx. 1150 mm, que puede ajustarse mediante una estructura con ayuda de una columna y un husillo, una zona de trabajo libre posterior de 100 mm y una velocidad de ensayo ajustable entre 0,1 y 800 mm/min y un software testControl. Para la medición se utiliza un molde de presión con piezas añadidas que pueden atornillarse y un cilindro (diámetro de 10 mm), un registrador de fuerzas, F<sub>máx</sub>. 1 kN, diámetro de 8 mm, clase 0.5 a partir de 10 N, clase 1 a partir de 2 N según la norma ISO 7500-1, con certificado de precisión del fabricante M según la norma DIN 55350-18 (fuerza bruta de Zwick F<sub>máx</sub> 1,45 kN) (todos los equipos de la empresa Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, Alemania) con el número de pedido BTC-FR 2.5 TH. D09 para la máquina de ensayo, el número de pedido BTC-LC 0050N. P01 para el registrador de fuerzas, el número de pedido BO 70000 S06 para el dispositivo para centrar.

30 La figura 3 muestra la medición de la resistencia a la rotura de un comprimido, especialmente el dispositivo (6') de ajuste utilizado del comprimido (4') antes y durante la medición. Para ello, el comprimido (4') se coloca entre la placa (1') de compresión superior y la placa (3') de compresión inferior del dispositivo, no representado, para la aplicación de la fuerza con ayuda de dos dispositivos de sujeción de dos piezas, que se unen fijamente (no representado) respectivamente a las placas de compresión superior e inferior tras el ajuste de la distancia (5') necesaria para el alojamiento y para el centrado del comprimido a medir. Para ajustar la distancia (5'), los dispositivos de sujeción de dos piezas pueden moverse en cada caso de manera horizontal hacia afuera o hacia adentro sobre la placa de compresión sobre la que están colocados.

45 Los comprimidos también se clasifican como resistentes a la rotura para una determinada acción de la fuerza cuando no puede observarse ninguna rotura, pero opcionalmente se produce una deformación plástica del comprimido por acción de la fuerza.

50 En el caso de las formas farmacéuticas obtenidas según la invención, la resistencia a la rotura se determina según el método de medición presentado, de modo que las formas farmacéuticas que se diferencian de los comprimidos se comprueban de la misma forma.

A continuación se explica la invención por medio de ejemplos. Estas explicaciones son solamente a modo de ejemplo y no limitan la idea general de la invención.

### Ejemplo 1

Componentes	Por comprimido	Mezcla total
Tramadol-HCl	150,0 mg	314 g
Poli(óxido de etileno), NF, PM 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	108,8 mg	228 g
Hipromelosa (Metholose 90 SH 100 000)	11,2 mg	24 g
Polietilenglicol (PEG 6000)	13,7 mg	29 g
Butilhidroxitolueno	2,6 mg	5 g
Peso total	286,3 mg	600,0 g

5 Los componentes se mezclaron durante 15 minutos en una mezcladora de caída libre, antes de dosificar la mezcla en polvo en una prensa extrusora de rodillos planetarios con cuatro husillos planetarios del tipo BCG 10 de la empresa LBB Bohle (Ennigerloh, Alemania). La dosificación tuvo lugar de manera gravimétrica a 3,0 kg por hora. La prensa extrusora estaba equipada con una tobera de extrusión con un diámetro de 8 mm. La extrusión se llevó a cabo a 28,6 rpm a una temperatura de producto de aproximadamente 88°C.

10 Tras enfriamiento del cordón extruido a temperatura ambiente, éste se cortó en discos cuyo peso se correspondía respectivamente al comprimido formado finalmente. La transformación de los discos en comprimidos tuvo lugar en una prensa excéntrica de la empresa Korsch del tipo EKO con ayuda de una herramienta para formar comprimidos que comprende un molde redondo con un diámetro de 10 mm y un radio de convexidad de 8 mm.

15 La resistencia a la rotura de los comprimidos se determinó como se indica en la presente solicitud. A una acción de la fuerza de 500 N no apareció ninguna rotura de los comprimidos. Los comprimidos no podían triturarse ni con un martillo ni con ayuda de un mortero y una maza de mortero.

20 La liberación *in vitro* del principio activo a partir de la preparación se determinó en un equipo de agitación de paletas planas con plomos según la Farmacopea Europea. La temperatura del medio de liberación era de 37°C y la velocidad de rotación del agitador de 75 min<sup>-1</sup>. Como medio de liberación se utilizaron 600 ml de jugo intestinal a pH 6,8. La cantidad liberada de principio activo en el medio de disolución respectivo en el tiempo se determinó mediante espectrofotometría.

Tiempo	Cantidad de principio activo liberada
30 min	21%
240 min	86%
480 min	93%
720 min	91%

### Ejemplo 2

Componentes	Por comprimido	Mezcla total
Tramadol-HCl	100,0 mg	314 g
Poli(óxido de etileno), NF, PM 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	72,5 mg	228 g
Hipromelosa (Metholose 90 SH 100 000)	7,5 mg	24 g
Polietilenglicol (PEG 6000)	9,1 mg	29 g
Butilhidroxitolueno	1,7 mg	5 g
Peso total	183,3 mg	600,0 g

25 Los componentes se mezclaron durante 15 minutos en una mezcladora de caída libre, antes de dosificar la mezcla en polvo en una prensa extrusora de rodillos planetarios con cuatro husillos planetarios del tipo BCG 10 de la empresa LBB Bohle (Ennigerloh, Alemania). La prensa extrusora estaba equipada con una tobera de extrusión con

60 orificios, en cada caso con un diámetro de 1 mm. La dosificación tuvo lugar de manera gravimétrica a 3 kg por hora. La extrusión se llevó a cabo a 28,6 rpm a una temperatura de producto de aproximadamente 88°C.

Tras enfriamiento de los cordones extruidos a temperatura ambiente, éstos se cortaron en gránulos cilíndricos de 1 mm de largo que se rellenaron en cápsulas.

- 5 La resistencia a la rotura de los gránulos se determinó según el método indicado en la presente solicitud. A una acción de la fuerza de 500 N no apareció ninguna rotura. Los gránulos no podían triturarse ni con un martillo ni con ayuda de un mortero y una maza de mortero.

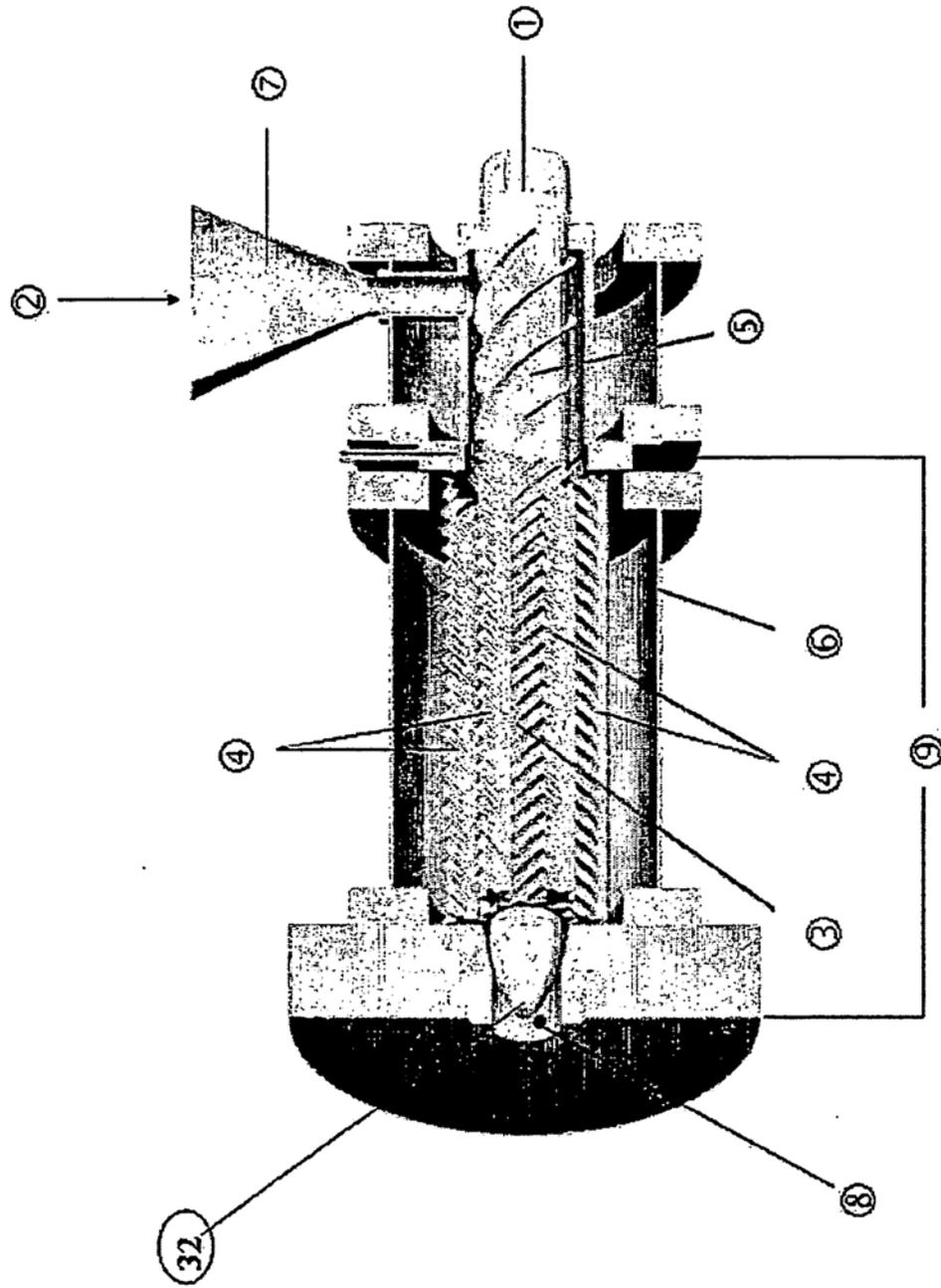
- 10 La liberación *in vitro* del principio activo a partir de la preparación se determinó en un equipo de agitación de paletas planas con plomos según la Farmacopea Europea. La temperatura del medio de liberación era de 37°C y la velocidad de rotación del agitador de 75 min<sup>-1</sup>. Como medio de liberación se utilizaron 600 ml de jugo intestinal a pH 6,8. La cantidad liberada de principio activo en el medio de disolución respectivo con el tiempo se determinó mediante espectrofotometría.

Tiempo	Cantidad de principio activo liberada
30 min	58%
60 min	81%
240 min	96%
480 min	99%

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la producción de una forma farmacéutica sólida protegida frente al abuso con una resistencia a la rotura de al menos 500 N que contiene al menos un ingrediente activo con potencial de abuso y al menos un polímero (C) sintético y/o natural, caracterizado porque una mezcla que comprende el principio activo y el componente polimérico (C) se trata mediante extrusión de masa fundida con ayuda de una prensa extrusora de rodillos planetarios para dar piezas moldeadas, que opcionalmente se someten a aislamiento y configuran para dar la forma farmacéutica final.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como principio activo se utiliza al menos un principio activo seleccionado del grupo que comprende opioides, estimulantes, otros agentes narcóticos, sus compuestos fisiológicamente compatibles, sus derivados fisiológicamente compatibles, sus racematos fisiológicamente compatibles, enantiómeros o estereoisómeros en cualquier mezcla y sus derivados o compuestos correspondientes.
3. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque como compuestos fisiológicamente compatibles se utilizan sales, preferentemente clorhidratos o sulfatos, y como derivados se utilizan ésteres, éteres o amidas de los principios activos.
4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque como principio activo se utiliza un opioide seleccionado del grupo que comprende oxicodeona, morfina, hidromorfona, tramadol, y sus sales fisiológicamente compatibles, preferiblemente clorhidratos, sulfatos, sacarinos, sus solvatos, sus estereoisómeros, sus enantiómeros, sus diastereómeros, en las mezclas deseadas.
5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque como principio activo se utiliza al menos un opioide seleccionado del grupo que comprende (2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol, (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-ciclohexano-1,3-diol, (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometilciclohexil)fenol, (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, sus sales fisiológicamente compatibles, preferiblemente clorhidratos, enantiómeros, estereoisómeros, diastereómeros y racematos fisiológicamente compatibles y sus derivados fisiológicamente compatibles, preferentemente éteres, ésteres o amidas.
6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el componente polimérico (C) se utiliza en una cantidad de al menos el 20% en peso, preferentemente en una cantidad del 35 al 99,9% en peso, de forma especialmente preferente en una cantidad de al menos el 50% en peso, de particularmente preferente de al menos el 60% en peso, con respecto al peso total de la forma farmacéutica.
7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque como polímero (C) se utiliza al menos un polímero seleccionado del grupo que comprende poli(óxidos de alquileo), polietilenos, polipropilenos, poli(cloruros de vinilo), policarbonatos, poliestirenos, poli(met)acrilatos, sus copolímeros y mezclas de al menos dos representantes de las clases poliméricas de los polímeros mencionados.
8. Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque el poli(óxido de alquileo) es un poli(óxido de metileno), poli(óxido de etileno) y/o poli(óxido de propileno).
9. Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque como poli(óxido de alquileo) se utiliza un poli(óxido de etileno) con un peso molecular de al menos 0,5 millones.
10. Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque como poli(óxido de etileno) se utiliza un poli(óxido de etileno) con un peso molecular de al menos 1 millón, preferentemente de 1 a 15 millones.
11. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque adicionalmente la mezcla contiene otros adyuvantes (B) y/o al menos una cera (D).
12. Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado porque la cera (D) es cera de carnauba o cera de abeja.
13. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque la mezcla contiene el componente (C) y el componente (D) opcionalmente presente en una cantidad tal que se obtiene una forma farmacéutica con una resistencia a la rotura de al menos 500 N.
14. Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado porque como adyuvantes (B) se utilizan antioxidantes y/o plastificantes.
15. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque se utiliza una prensa extrusora con al menos tres husillos planetarios.

16. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado porque se utiliza una prensa extrusora con un tornillo de alimentación y un husillo central con los husillos planetarios.
17. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizado porque la mezcla se calienta, se compacta y se extruye en la prensa extrusora al menos hasta el ablandamiento del componente (C).
- 5 18. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado porque el producto extruido plástico se moldea con la forma final y opcionalmente se aísla.
19. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizado porque el producto extruido se moldea para dar comprimidos.
- 10 20. Procedimiento según la reivindicación 19, caracterizado porque los comprimidos se moldean mediante presión con ayuda de dos rodillos que funcionan en sentido opuesto con oquedades opuestas entre sí en su cubierta, cuyo diseño determina la forma de los comprimidos.
21. Procedimiento según la reivindicación 19, caracterizado porque los productos extruidos individuales se moldean respectivamente con ayuda de un troquel y al menos un molde que da la forma de comprimido.
- 15 22. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizado porque el producto extruido se aísla para dar una forma multiparticulada, preferiblemente gránulos, esferas, granulados, preferentemente granulados cilíndricos, y opcionalmente se moldea y opcionalmente se prensa para dar comprimidos o se rellena en cápsulas.
23. Forma farmacéutica protegida frente a abuso, que se puede obtener mediante un procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 22.





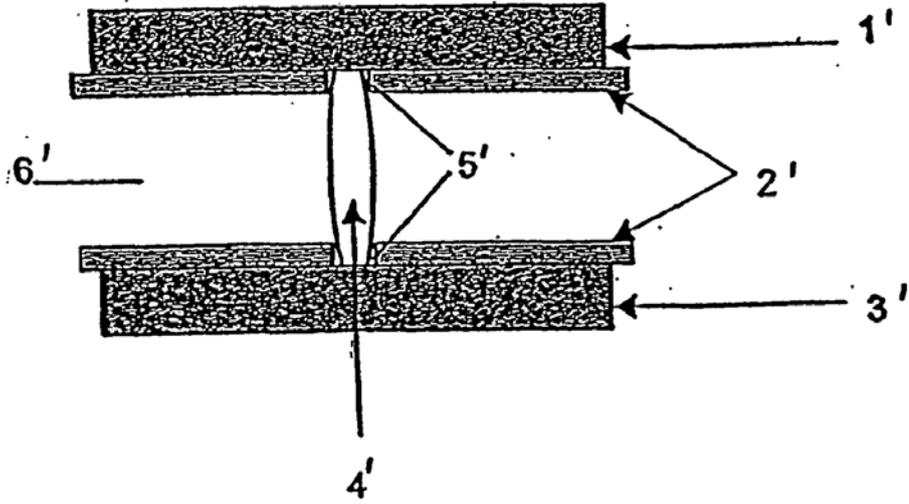


FIG..3