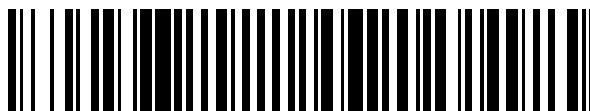


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 192**

51 Int. Cl.:

A61K 9/22 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2005** **E 05769988 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2013** **EP 1765303**

54 Título: **Forma de dosificación oral protegida frente al abuso**

30 Prioridad:

01.07.2004 DE 102004032049
14.07.2004 US 890763

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.04.2013

73 Titular/es:

GRÜNENTHAL GMBH (100.0%)
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen , DE

72 Inventor/es:

BARTHOLOMÄUS, JOHANNES;
KUGELMANN, HEINRICH y
ARKENAU-MARIC, ELISABETH

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 402 192 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 de dosificación oral protegida frente al abuso.

- 5 La presente invención se refiere a una forma de dosificación oral protegida frente al abuso de liberación controlada de opioides para una administración única diaria, comprendiendo al menos un opioide (A) de potencial abuso, al menos un polímero (C) sintético o natural, opcionalmente adyuvantes de matriz de liberación sostenida, opcionalmente al menos un revestimiento de liberación sostenida, opcionalmente al menos adyuvantes (B) fisiológicamente compatibles, opcionalmente ceras (D), donde la forma de dosificación presenta una resistencia a la
10 rotura de al menos 500 N, preferiblemente 750 N.

- En el contexto de la invención, por "opioides" se entienden compuestos que interaccionan con al menos un receptor opioide. En particular, opioides excepto (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, compuestos fisiológicamente aceptables de los mismos como sales y/o derivados, así como los estereoisómeros correspondientes y/o compuestos farmacéuticamente aceptables o derivados los mismos, los cuales tienen un
15 potencial de abuso

- Preferiblemente los opioides se utilizan para el tratamiento del dolor. Por ello, con frecuencia se utilizan como analgésicos en tratamientos de larga duración, por ejemplo en caso de dolores relacionados con tumores o crónicos. En particular en el caso de un tratamiento de larga duración, es importante facilitar al paciente una buena calidad de vida. A las vías que aumentan la calidad de vida del paciente pertenecen, entre otras, formas farmacéuticas que
20 permiten una administración única diaria. Sin embargo, estas formas farmacéuticas que liberan el principio activo de forma sostenida, debido a la cantidad relativamente alta de opioides que incluyen, son especialmente atractivas para el posible abusador ya que le llevarán rápidamente a los estados deseados de embriaguez o euforia.

- Sin embargo, debido a que las formas de dosificación de liberación sostenida que contienen opioides de abuso potencial no conducen al efecto "subidón" deseado por el abusador aunque éste ingiera una gran cantidad de las mismas, el potencial abusador tritura, por ejemplo machaca, y esnifa estas formas de dosificación cuando se
25 presentan por ejemplo en forma de comprimidos o cápsulas, o extrae los principios activos del polvo así obtenido con ayuda de un líquido acuoso, administrándose por vía parenteral, en particular intravenosa, la disolución resultante, opcionalmente después de su filtración con un algodón o gasa. En comparación con la administración oral y nasal, en estas formas de administración se produce una aceleración de la afluencia del opioide, con el
30 resultado deseado por el abusador, concretamente el "subidón".

Para evitar el abuso, en el documento US-A-4.070.494 se propuso añadir a la forma de dosificación un agente expansible. Cuando se añade agua para extraer el opioide, éste se expande y hace que el filtrado separado del gel sólo contenga una pequeña cantidad de principio activo.

- 35 El comprimido multicapa dado a conocer en el documento WO 95/20947, que presenta por separado en diferentes capas un opioide y al menos un formador de gel, respectivamente, se basa también en un planteamiento similar para evitar el abuso por vía parenteral.

- Otro planteamiento para evitar el abuso por vía parenteral se da a conocer en el documento WO 03/015531 A2. En éste se describe una forma farmacéutica que contiene un opioide analgésico y un colorante como agente de rechazo. El color que se libera con la manipulación indebida de la forma farmacéutica debe disuadir al posible
40 abusador de utilizar esta forma farmacéutica manipulada. En la US 2003/068392 se describe la adición de una sustancia irritante durante el proceso de producción de la forma de dosificación.

Otra posibilidad conocida para dificultar el abuso es añadir a la forma de dosificación un antagonista opioide, por ejemplo naloxona o naltrexona, o compuestos que conducen a reacciones fisiológicas de rechazo, por ejemplo raíz de ipecacuana = inductor del vómito o sustancias amargas.

- 45 Debido a que todavía en la mayoría de los casos es necesario pulverizar las formas de administración de liberación controlada de opioides para el abuso, el objetivo de la presente invención es dificultar y/o evitar la pulverización previa de la forma de dosificación de potencial abuso con los medios que habitualmente tiene a su disposición el potencial abusador, de manera que se proporciona una forma de dosificación de liberación controlada de opioides de abuso potencial que garantiza, en el caso de una administración correcta, el efecto terapéutico deseado en una
50 administración única diaria, pero a partir de la cual no puedan obtenerse los opioides en la forma adecuada para el abuso con una simple pulverización.

- Este objetivo se alcanza mediante la preparación de la forma de dosificación farmacéutica oral según la invención protegida frente al abuso de liberación controlada de al menos un opioide para una administración única diaria que,
55 además de al menos un opioide (A) y/o al menos uno de sus compuestos fisiológicamente compatibles, preferiblemente sales o solvatos o derivados, en especial amidas, ésteres o éteres, y/o al menos un compuesto estereoisómero correspondiente, preferiblemente enantiómeros, estereoisómeros, diastereómeros o racematos correspondientes y/o sus compuestos aceptables fisiológicamente como sales o solvatos o derivados como amidas,

éteres o ésteres, de potencial abuso comprende al menos un polímero (C) sintético o natural, opcionalmente al menos un adyuvante de matriz de liberación sostenida, opcionalmente al menos un revestimiento de liberación sostenida, opcionalmente adyuvantes (B) fisiológicamente compatibles, opcionalmente al menos una cera (D), donde el componente (C) o (D) tiene en cada caso una resistencia a la rotura de al menos 500 N, de al menos 750 N.

Mediante el uso de los componentes (C) y opcionalmente (D) con la resistencia mínima a la rotura citada (determinada como se da a conocer en la presente invención), preferentemente en cantidades tales que la forma de dosificación también tenga una resistencia mínima a la rotura de al menos 500 N, preferiblemente de al menos 750 N, se consigue evitar la pulverización de la forma de dosificación con los medios habituales, con ello dificultando notablemente y/o evitando el abuso subsiguiente, en particular el abuso por vía nasal o parenteral.

Sin una trituración suficiente de la forma de dosificación no es posible una administración segura por vía parenteral, especialmente intravenosa o nasal, o la extracción del principio activo dura demasiado para el posible abusador o el "subidón" no se produce en caso de una ingesta abusiva o no de manera suficiente, ya que no tiene lugar una liberación espontánea.

En el contexto de la invención, por trituración se entiende la pulverización de la forma de dosificación con medios habituales que normalmente están a disposición del abusador, por ejemplo, un mortero y almirez, un martillo, un mazo u otro medio útil para pulverizar por la aplicación de fuerza.

Así, la forma de dosificación según la invención es adecuada para evitar el abuso vía parenteral, nasal y/u oral de opioides de potencial abuso.

Los opioides de potencial abuso son conocidos del experto, así como su dosificación y su procedimiento de producción y pueden presentarse en la forma de dosificación según la invención como tales, en forma de sus derivados correspondientes, especialmente ésteres o éteres, o respectivamente en forma de sus compuestos fisiológicamente compatibles, especialmente en forma de sales o solvatos, como racematos o estereoisómeros. La forma de dosificación según la invención es adecuada también para la administración de más de un opioide. Preferentemente se utiliza para la administración de un opioide determinado a un ser humano o a un mamífero, en particular a un ser humano, para el tratamiento del dolor durante un periodo de al menos 24 horas.

Las sustancias que entran en la clasificación como opioides son conocidas por el experto, por ejemplo de "Opioid Analgesics", de F. Casy, entre otras la edición de 1986, en particular páginas 508 a 518, Plenum Publishing Corporation, "Analgesics" de H. Buschmann, edición 2002, páginas 171 a 245, WILEY-VCH y "Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry" de Elmar Friedrichs y otros, 6ª edición, páginas 1 a 53, WILEY-VCH. Los opioides allí citados y sus metabolitos son especialmente preferentes.

Las formas de dosificación de la invención son particularmente adecuadas para evitar el abuso de un opioide seleccionado 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, anileridina, bemidona, bencilmorfina, bicitramida, 17-ciclopilpropilmetil-4,5 α -epoxi-7 α [(S)-1,2,2-trimetilpropil]-6-metoxi-6,14-*endo*-etanomorfinan-3-ol (buprenorfina), butorfanol, carfentanil, clorfedanol, 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), desomorfina, dextromorfina, (+)-(1-bencil-3-dimetilamino-2-metil-1-fenilpropil)propionato (dextropropoxifeno), dezocina, diampromida, diamorfina, 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, dihidromorfona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, 4,5 α -epoxi-3-etoxi-17-metil-7-morfinen-6 α -ol (etil morfina), etonitaceno, 4,5 α -epoxi-7 α -(1-hidroxi-1-metilbutil)-6-metoxi-17-metil-6,14-*endo*-eteno-morfinan-3-ol (etorfina), fenfipramida, 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), 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), (-)-6-dimetilamino-4,4-difenil-3-heptanona (levometadona), (-)-17-metil-3-morfinanol (levorfanol), levofenacilmorfano, levboxemacina, lofentanilo, meperidina, dicarbamato de 2-metil-2-propiltrimetilen, meptazinol, metazocina, metadona, metilmorfina, metapona, 3-metil fentanilo, 4-metilfentanilo, 4,5 α -epoxi-17-metil-7-morfinen-3,6 α -diol (morfina), morfina-6-glucurónido, mirofina, nalbufeno, nalorfina, narceína, nicomorfina, 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 (oxicódigoína), oximorfona, plantas y partes de plantas pertenecientes a la especie *Papaver somniferum* (incluyendo la subespecie *setigerum*) (*Papaver somniferum*), *papaveretum*, 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, folcodeína, 1'-(3-cian-3,3-difenilpropil)[1,4'-bipiperidin]-4'-carboxamida (piritramida), proheptacina, promedol, properidina, propoxifeno, 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 etilo (tilidina (cis y trans)), tramadol, (1R,2R,4S)-2-(dimetilamino)-metil-4-(p-fluorobenciloxi)-1-(m-metoxifenil)ciclohexanol, (1R,2R)-3-(2-dimetil-aminometilciclohexil)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)fenil 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)-4-cloro-2-hidroxibenzoico, 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-hidroxi-ciclohexil)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-hidroxibifenil-4-carboxílico, así como sus estereoisómeros, sus derivados correspondientes, especialmente amidas, ésteres o éteres, y respectivamente sus compuestos fisiológicamente compatibles, especialmente sales y solvatos, de forma especialmente preferente clorhidratos, sulfatos, sacarinatos, metabolitos activos, difenoxilato, levometadona, nortilidina, piritramida y viminol.

La forma de dosificación de la invención es especialmente adecuada para evitar el abuso de un principio activo opioide seleccionado de entre el grupo que comprende oxiconona, hidromorfona, morfina, oximorfona, tramadol y sus derivados o compuestos fisiológicamente compatibles, preferiblemente sus sales y solvatos, preferiblemente sus clorhidratos, sulfatos, sacarinatos, y/o sus estereoisómeros y/o compuestos y/o derivados correspondientes.

Además, la forma farmacéutica según la invención es especialmente adecuada para evitar el abuso de un principio activo opioide seleccionado de entre el 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-dimetilaminoetilciclohexil)fenol, sus sales fisiológicamente compatibles, preferiblemente clorhidratos, sulfatos, sacarinatos, enantiómeros, estereoisómeros, diastereómeros y racematos fisiológicamente compatibles y sus derivados fisiológicamente compatibles, preferiblemente éteres, ésteres o amidas.

Estos compuestos y/o sus métodos de producción se describen en la EP-A-693475 o bien EP-A-780369.

La dosificación en la forma de dosificación de liberación sostenida se selecciona de forma que se garantiza para una administración única diaria. El experto conoce las dosificaciones correspondientes.

En la forma de dosificación según la invención, el contenido de principios activos oscila principalmente entre el 0,05 y el 80% en peso, en especial entre el 0,05 y el 60% en peso y en particular entre el 0,05 y el 40% en peso.

Para conseguir la resistencia a la rotura necesaria de la forma de dosificación según la invención, se utiliza al menos un polímero (C) sintético, semi-sintético 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 menos un polímero seleccionado de entre el grupo que comprende óxidos de polialqueno, preferiblemente óxidos de polimetileno, de polietileno, de polipropileno, poliolefinas, preferiblemente polietilenos, polipropilenos, cloruros de polivinilo, policarbonatos, poliestirenos, polimetacrilatos, sus copolímeros y mezclas de al menos dos de las clases poliméricas mencionadas o de los polímeros. En particular preferiblemente se utiliza un polímero soluble en agua o expansible en agua. Son preferentes óxidos de polialqueno de alto peso molecular termoplásticos. Son especialmente preferentes óxidos de polietileno de un peso molecular de al menos 0,5 millones, en especial de al menos 1 millón, en particular de 1 millón a 15 millones, determinado mediante mediciones reológicas. Los óxidos de polietileno tienen una viscosidad a 25°C de 4.500 a 17.600 cP, medida en disolución acuosa al 5% en peso del polímero con un viscosímetro Brookfield RVF (husillo N° 2/ velocidad de rotación 2 rpm), de 400 a 4.000 cP, medida en disolución acuosa al 2% en peso del polímero con el viscosímetro mencionado (pero con husillo N° 1 o 3 / velocidad de rotación 10 rpm) o de 1.650 a 10.000 cP, medida en disolución acuosa al 1% en peso del polímero con el viscosímetro mencionado (pero con husillo N° 2 / velocidad de rotación 2 rpm) (véase Handbook of Pharmaceutical Excipients de Raymond C. Rowe entre otros, edición 4ª, 15 2003, página 460).

Para la producción de la forma de dosificación según la invención se utilizan preferentemente polímeros en forma de polvo. Pueden ser solubles o expansibles en agua.

El componente (C) se utiliza preferentemente en una cantidad del 20 al 99,9% en peso, en particular de al menos el 35% en peso, en particular de al menos el 50% en peso, con respecto al peso total de la forma de dosificación.

Como adyuvantes (B) pueden utilizarse los adyuvantes habituales conocidos para la formulación de formas de dosificación sólidas. Preferentemente éstos son plastificantes como polietilenglicol, en cantidades del 0,01 al 20% en peso, en especial de hasta el 15% en peso y en particular de hasta el 10% en peso; adyuvantes que modifican la liberación del principio activo, tales como los que se citan a continuación, preferiblemente polímeros hidrófobos o hidrófilos, en particular hidrófilos, con particular preferencia hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa; y/o

antioxidantes. Como antioxidantes son adecuados ácido ascórbico, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, sales de ácido ascórbico, monotioglicerol, ácido fosforoso, vitamina C, vitamina E y sus derivados, bisulfito de sodio, con especial preferencia butilhidroxitolueno (BHT) o butilhidroxianisol (BHA) y alfa-tocoferol.

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

10 Igualmente, para conseguir la resistencia a la rotura necesaria de la forma de dosificación según la invención, además de los polímeros anteriormente mencionados puede utilizarse adicionalmente al menos una cera (D) natural, semi-sintética 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 las ceras con un punto de ablandamiento de al menos 60°C. Son especialmente preferentes la cera carnauba y la cera de abeja, 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 tiene un punto de ablandamiento máximo de 90°C. En caso de uso adicional del componente ceroso, éste se utiliza junto con al menos un polímero (C), preferiblemente con al menos un óxido de polietileno, en una cantidad tal que la forma de dosificación tiene una resistencia a la rotura de al menos 500 N, preferiblemente 750 N, medida según el método dado a conocer en la presente solicitud.

15 Las formas de dosificación según la invención destacan porque, debido a su dureza, no pueden pulverizarse con ayuda de los medios de trituración habituales como mortero y mazo. Así, es prácticamente imposible el abuso por vía oral, parenteral, especialmente intravenosa o nasal. Sin embargo, para prevenir cualquier posible abuso de las formas de dosificación según la invención, éstas, en una forma de realización preferente, pueden incluir como adyuvantes (B) otros agentes que dificultan o impiden el abuso.

Así, la forma de dosificación según la invención protegida frente al abuso puede presentar, además del al menos un opioide de potencial abuso, al menos un polímero (C) y opcionalmente al menos una cera (D), así como también al menos uno de los siguientes componentes (a)-(f) que evitan el abuso, como adyuvantes (B):

- 25 a) al menos una sustancia irritante de la cavidad nasal y/o faríngea,
- b) al menos un agente de aumento de la viscosidad, que con ayuda de una cantidad mínima necesaria de un líquido acuoso, preferiblemente en forma de un extracto acuoso obtenido a partir de la forma de dosificación, forma un gel que al introducirlo en otra cantidad de un líquido acuoso se sigue distinguiendo visualmente,
- 30 c) al menos un antagonista de los opioides presentes de potencial abuso,
- d) al menos un emético,
- e) al menos un colorante como agente de rechazo,
- f) al menos una sustancia amarga.

35 Cualquiera de los componentes (a) a (f) son adecuados de por sí como protección adicional frente al abuso de la forma de dosificación según la invención. Así, el componente (a) es preferiblemente adecuado para proteger frente al abuso por vía nasal, oral y/o parenteral, preferiblemente intravenosa; el componente (b) preferiblemente frente al abuso vía parenteral, en particular vía intravenosa y/o nasal; el componente (c) frente al abuso vía nasal y/o parenteral, en particular vía intravenosa; el componente (d) frente al abuso vía parenteral, en particular vía intravenosa y/u oral y/o nasal; el componente (e) como agente disuasorio visual frente al abuso vía oral o parenteral y el componente (f) frente al abuso vía oral o nasal. Utilizando conjuntamente al menos uno de los componentes anteriormente mencionados se consigue dificultar de manera todavía más eficaz el abuso de las formas de dosificación según la invención.

En una forma de realización, la forma de dosificación según la invención también puede incluir dos o más de los componentes (a)-(f) en combinación, preferentemente las combinaciones (a), (b) y opcionalmente (c) y/o (f) y/o (e) o bien (a), (b) y opcionalmente (d) y/o (f) y/o (e).

45 En otra forma de realización, la forma de dosificación según la invención puede incluir todos los componentes (a)-(f).

50 Si la forma de dosificación según la invención comprende, como protección adicional frente al abuso, el componente (a), según la invención como sustancias irritantes de la cavidad nasal y/o faríngea se contemplan todas aquellas sustancias que, en el caso de la aplicación correspondiente por la cavidad nasal y/o faríngea, producen una reacción del organismo que o bien es tan desagradable para el abusador no quiere o no puede continuar la aplicación, por ejemplo escozor, o bien contrarresta la absorción del(de los) opioide(s) y/u opiáceo(s) correspondientes de modo fisiológico, por ejemplo aumentando la secreción nasal o estornudos. Estas sustancias que irritan normalmente 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 abusador no quiere o no puede continuar por más tiempo la aplicación.

55 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 a utilizar normalmente o éstas pueden ser determinadas mediante ensayos preliminares.

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

- 5 Las drogas de esencia 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-New York, 1982, páginas 82 y siguientes.

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

- 10 Preferiblemente, a la forma farmacéutica según la invención se le añade como componente (a) una o más sustancias de al menos una droga de esencia picante seleccionada de entre el grupo consistente en *Allii sativi bulbus* (ajo), *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 particular de entre el grupo consistente en *Capsici fructus* (pimiento picante), *Capsici fructus acer* (pimienta de cayena) y *Piperis nigri fructus* (pimienta). En caso de las sustancias de esencia picante se trata preferiblemente de compuestos de o-metoxi(metil)fenol, amidas de ácido, aceites de mostaza o compuestos sulfuro o derivados de éstos.

- 20 Es especialmente preferente al menos una sustancia de esencia picante seleccionada de entre el grupo consistente en miristicina, elemicina, isoeugenol, beta-asarona, safrol, gingeroles, xantorrizol, capsaicinoides, preferiblemente capsaicina, piperina, preferiblemente trans-piperina, glucosinolatos, preferiblemente basados en aceites de mostaza no volátiles, en particular basados en aceite de p-hidroxibencilmostaza, aceite de metilmercaptomostaza o aceite de metilsulfonilmostaza, y derivados de estas sustancias. Preferiblemente, la forma de dosificación según la invención puede contener partes vegetales de las sustancias picantes correspondientes en una cantidad desde el 0,01 hasta el 30% en peso, en particular del 0,1 al 0,5% en peso, en cada caso con respecto al peso total de la unidad de administración.

Si se utilizan una o más sustancias de esencia picante correspondientes, preferentemente su cantidad en una unidad de administración según la invención es del 0,001 al 0,005% en peso, con respecto al peso total de la unidad de administración.

- 30 Otra posibilidad para prevenir adicionalmente el abuso en el caso de la forma de dosificación según la invención es añadir al menos un agente que aumenta la viscosidad como otro componente (b) que impide el abuso, en una cantidad mínima necesaria de un líquido acuoso, preferiblemente en forma de un extracto acuoso obtenido a partir de la forma de dosificación, para formar un gel que prácticamente no puede aplicarse sin riesgo y que preferiblemente, incluso al introducirlo en otra cantidad de un líquido acuoso, se sigue distinguiendo visualmente.

- 35 En el sentido de la presente solicitud, una distinción visual significa que el gel que contiene el opioide y/u opiáceo formado con ayuda de una cantidad mínima necesaria de líquido acuoso, al introducirlo con ayuda de una aguja de inyección en otra cantidad de líquido acuoso, a 37°C, permanece esencialmente insoluble y cohesivo y no puede dispersarse tan fácilmente que sea posible la aplicación parenteral, en particular intravenosa, sin riesgo. Preferiblemente, la duración de la distinción visual es de al menos un minuto, preferiblemente de al menos 10 minutos.

- 40 El aumento de la viscosidad hasta gel hace que sea más difícil o incluso imposible su paso a través de la aguja o su inyección. Siempre que el gel pueda seguir distinguiéndose visualmente, significa que el gel obtenido al introducirlo en otra cantidad de líquido acuoso, por ejemplo por inyección en sangre, permanece en primer lugar como un hilo generalmente cohesivo, que aunque se rompe en pequeños fragmentos por una acción mecánica, sin embargo no puede dispersarse o incluso disolverse de modo que sea posible su aplicación vía parenteral, especialmente intravenosa, sin riesgo. En combinación con al menos otro componente (a), (d) a (f), esto produce adicionalmente un escozor desagradable, vómitos, mal sabor y/o disuasión visual.

Así, una aplicación intravenosa de un gel correspondiente conduciría muy posiblemente a la oclusión de los vasos, unida a daños graves para la salud del potencial abusador.

- 50 Para comprobar si un agente de aumento de la viscosidad es adecuado como componente (b) para su uso en la forma de dosificación según la invención, se mezcla(n) el(los) opioide(s) y/u opiáceo(s) con dicho agente de aumento de la viscosidad y se suspende(n) en 10 ml de agua a una temperatura de 25°C. Si se forma un gel que cumple las condiciones anteriormente mencionadas, el correspondiente agente de aumento de la viscosidad es adecuado para evitar o impedir adicionalmente el abuso en el caso de las formas de dosificación según la invención.

Si se añade el componente (b) a la forma de dosificación obtenida mediante el método según la invención, preferentemente se utilizan uno o más agentes de aumento de la viscosidad seleccionados de entre el grupo que comprende celulosa microcristalina con un 11% en peso de carboximetilcelulosa sódica (Avicel® RC 591), carboximetilcelulosa sódica (Blanose®, CMC-Na C300P®, Frimulsion BLC-5®, Tylose C300 P®), ácido poliacrílico (Carbopol® 980 NF, Carbopol® 981), harina de semilla de algarroba (Cesagum® LA-200, Cesagum® LID/150, Cesagum® LN-1), pectinas de frutas cítricas o manzanas (Cesapectin® HM Medium Rapid Set), almidón de maíz ceroso (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®), pectina de manzana, hialuronato de sodio, tragacanto, goma de tara (Vidogum SP 200®), polisacárido fermentado - goma welan (K1A96) y goma xantano (Xantural 180®). Son especialmente preferentes los xantanos. Las denominaciones indicadas entre paréntesis son los nombres comerciales bajo los cuales se ponen en el mercado los respectivos materiales. En general, una cantidad del(de los) agente(s) de aumento de la viscosidad mencionado(s) del 0,1% al 20% en peso, en particular del 0,1 al 5% en peso, con respecto a la cantidad total de la forma de dosificación, es suficiente para cumplir las condiciones anteriormente mencionadas.

La cantidad presente en la forma de dosificación según la invención de agentes de aumento de la viscosidad del componente (b), si están previstos, preferentemente es de al menos 5 mg por unidad de administración, es decir, por unidad de dosis.

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

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

También es posible disponer de forma separada espacialmente entre sí el componente de aumento de la viscosidad y los demás constituyentes de la forma de dosificación según la invención.

Además, la forma de dosificación según la invención puede presentar adicionalmente, para prevenir y proteger frente al abuso, el componente (e), concretamente uno o más antagonistas de opioide(s) y/u opiáceo(s) de abuso potencial, preferentemente de modo que el antagonista se encuentra separado espacialmente del resto de los constituyentes de la forma de dosificación según la invención y no produce ningún efecto en caso de un uso correcto.

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

Preferentemente, como antagonista se utiliza un antagonista seleccionado de entre el grupo que comprende naloxona, naltrexona, nalmefeno, nalida y nalmexoma, 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 de administración, es decir por unidad de dosis.

Preferentemente, la forma de dosificación según la invención contiene el componente antagonista en una dosis terapéutica usual conocida por el experto, en particular en una dosis que dobla o triplica la dosificación habitual.

Si la combinación para prevenir y proteger adicionalmente la forma de dosificación según la invención frente al abuso comprende el componente (d), puede incluir al menos un emético, preferentemente en una disposición separada espacialmente del resto de los componentes de la forma de dosificación según la invención y que no produce ningún efecto en el organismo en caso de un uso correcto.

El experto conoce eméticos adecuados para evitar adicionalmente el abuso de un opioide y éstos pueden en la forma de dosificación 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 sales o solvatos.

Para la forma farmacéutica según la invención, se tiene en cuenta preferiblemente los eméticos basados en una o más de *Ipecacuanhae radix* (raíz de ipecacuana), en especial 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, New York 1982.

Preferentemente, la forma farmacéutica según la invención puede incluir como componente (d) el emético emetina, especialmente en una cantidad de al menos 3 mg, en particular de al menos 10 mg y muy en particular en una cantidad de al menos 20 mg por forma de dosificación, es decir por unidad de dosis.

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

- 10 Si la forma de dosificación según la invención contiene el componente (e) como adyuvante adicional para evitar el abuso, al usar un colorante de este tipo, especialmente al intentar extraer el(los) opioide(s) para una aplicación vía parenteral, preferiblemente intravenosa, se producirá una coloración intensa de una disolución acuosa correspondiente, que puede conducir a disuadir al potencial abusador. También el abuso por vía oral, que se realiza normalmente por extracción acuosa del(de los) opioide(s), puede evitarse con esta coloración. Colorantes adecuados, así como la cantidad requerida para el efecto disuasorio necesario son las indicadas en el documento WO 03/015531.

- 15 Si la forma de dosificación según la invención contiene como adyuvante adicional que evita el abuso el componente (f), entonces mediante esta adición de al menos una sustancia amarga, que empeora el sabor de la forma de dosificación, se evita adicionalmente el abuso por vía oral y/o nasal.

- 20 Sustancias amargas adecuadas, así como las cantidades eficaces para su uso se indican en el documento US 2003/0064099, cuya descripción correspondiente se considerada parte de la presente solicitud y se incorpora así como referencia. Preferentemente como sustancias amargas son adecuados aceites aromáticos, preferiblemente esencia de menta, esencia de eucalipto, esencia de almendra amarga, mentol, aromas frutales, preferiblemente sustancias aromáticas de limones, naranjas, limas, pomelo o sus mezclas, y/o benzoato de denatonio (Bitrex®). De forma especialmente preferente se utiliza benzoato de denatonio.

- 25 Para garantizar una administración única diaria, la forma de dosificación según la invención incluye el(los) opioide(s) y/u opiáceo(s) de potencial abuso, al menos en parte, en forma de liberación sostenida, pudiendo realizarse la liberación sostenida del principio activo con ayuda de los materiales y métodos habituales conocidos por el experto, por ejemplo integrando el(los) opioide(s) en una matriz de liberación retardada o aplicando uno o más revestimientos de liberación retardada. Sin embargo, la liberación del opioide debe controlarse de manera que se cumplan las condiciones anteriormente mencionadas en cada caso, por ejemplo, que en caso de una aplicación correcta de la
30 forma de dosificación, el(los) opioide(s) se libere(n) de forma prácticamente completa antes de que el componente (e) y/o (d) opcionalmente presentes puedan desarrollar un efecto perjudicial. Especialmente, la liberación del opioide debe garantizar un efecto analgésico durante al menos 24 horas.

- 35 Si la liberación del(de los) opioide(s) a partir de la forma de dosificación según la invención se controla con ayuda de al menos un revestimiento de liberación sostenida, dicho revestimiento puede estar compuesto de los materiales habituales conocidos por el experto.

En una forma de realización preferente de las formas de dosificación según la invención, el revestimiento de liberación sostenida se basa preferiblemente en un polímero insoluble en agua, sintético y/o natural, opcionalmente modificado, o en una cera natural, semi-sintética o sintética o en una grasa o en un alcohol graso o en una mezcla de al menos dos de los componentes citados.

- 40 Como polímeros insolubles en agua para la producción de un revestimiento de liberación sostenida se utilizan preferiblemente poli(met)acrilatos, en especial (met)acrilatos de polialquilo(C₁₋₄), (met)acrilatos de poli(dialquilo(C₁₋₄))aminoalquilo(C₁₋₄)) y/o sus copolímeros, en particular copolímeros de acrilato de etilo y metacrilato de metilo con una relación monomérica molar de 2:1 (Eudragit NE300®), copolímeros de acrilato de etilo, metacrilato de metilo y cloruro de metacrilato de trimetilamonio metilo en una relación monomérica molar de 1:2:0,1 (Eudragit RS®),
45 copolímeros de acrilato de etilo, metacrilato de metilo y cloruro de metacrilato de trimetilamonio metilo en una relación monomérica molar de 1:2:0,2 (Eudragit RL®) o una mezcla de al menos dos de estos copolímeros citados. Estos materiales de revestimiento pueden obtenerse en el mercado como dispersiones de látex acuosas al 30% en peso, por ejemplo Eudragit RS300®, Eudragit NE300® o Eudragit RL300® y también se utilizan como tales como materiales de revestimiento.

- 50 Igualmente, como polímeros insolubles en agua para la producción de un revestimiento de liberación sostenida de las formas de dosificación según la invención pueden utilizarse preferiblemente acetato de poli vinilo, opcionalmente en combinación con otros adyuvantes. Éstos pueden obtenerse en el mercado como dispersión acuosa al 27% en peso de acetato de polivinilo, 2,5% en peso de povidona y 0,3% en peso de laurilsulfato de sodio (Kollicoat SR 30 D®).

- 55 En otra forma de realización preferente, los revestimientos de liberación sostenida de la forma de dosificación según

la invención se basan en derivados de celulosa insolubles en agua, preferiblemente alquilcelulosas, por ejemplo etilcelulosa o ésteres de celulosa, por ejemplo acetato de celulosa. Los revestimientos de etilcelulosa o de acetato de celulosa se aplican preferiblemente a partir de una dispersión acuosa de pseudo-látex. Las dispersiones acuosas de pseudo-látex de etilcelulosa se encuentran en el mercado como dispersiones al 30% en peso (Aquacoat®) o como dispersiones al 25% en peso (Surelease®).

Si el revestimiento de liberación sostenida se basa en un polímero insoluble en agua, natural y/o sintético, opcionalmente modificado, la dispersión o disolución de revestimiento puede incluir, además del polímero correspondiente, un plastificante habitual fisiológicamente compatible conocido por el experto para disminuir la temperatura mínima de formación de película.

Plastificantes adecuados son, por ejemplo, diésteres lipófilos de ácidos dicarboxílicos alifáticos o aromáticos con 6 a 40 átomos de carbono y alcoholes alifáticos de 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo ftalato de dibutilo, ftalato de dietilo, sebacato de dibutilo o sebacato de dietilo, ésteres hidrófilos o lipófilos de ácido cítrico, por ejemplo citrato de trietilo, citrato de tributilo, citrato de acetiltributilo o citrato de acetiltriethyl, polietilenglicoles, propilenglicol, ésteres de glicerina, por ejemplo triacetina, Myvacet® (mono y diglicéridos acetilados, $C_{23}H_{44}O_5$ a $C_{25}H_{47}O_7$), triglicéridos de cadena media (Miglyol®), ácido oleico o mezclas de al menos dos de los plastificantes mencionados. Preferiblemente, las dispersiones acuosas de Eudragit RS® y opcionalmente Eudragit RL® citrato de trietilo.

Preferentemente, el revestimiento de liberación sostenida de la forma de dosificación según la invención contiene el plastificante en cantidades del 5 al 50% en peso, en especial del 10 al 40% en peso y en particular del 10 al 30% en peso con respecto a la cantidad del polímero utilizado. En casos individuales, por ejemplo para el acetato de celulosa, también pueden utilizarse cantidades mayores de plastificantes.

Además, el revestimiento de liberación sostenida puede incluir otros adyuvantes habituales conocidos del experto, por ejemplo lubricantes, preferiblemente talco o monoestearato de glicerina, pigmentos colorantes, preferiblemente óxido de hierro o dióxido de titanio o tensioactivos, por ejemplo Tween 80®.

El perfil de liberación para el (los) opioide(s) puede ajustarse además mediante los métodos habituales conocidos por el experto, por ejemplo ajustando el grosor del revestimiento o usando otros adyuvantes como constituyentes del mismo. Adyuvantes adecuados son, por ejemplo, formadores de poros hidrófilos o dependientes del pH tales como carboximetilcelulosa de sodio, acetato-ftalato de celulosa, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa, polietilenglicol o manitol o polímeros solubles en agua, por ejemplo polivinilpirrolidona o celulosas solubles en agua, preferiblemente hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa.

Para la liberación del (de los) opioide(s), las formas de dosificación según la invención pueden incluir adicionalmente un revestimiento resistente a los jugos gástricos y/o que enmascara el sabor, que se disuelve en función del pH. Con este revestimiento puede conseguirse que las formas de dosificación según la invención atraviesen el tracto gástrico en forma no disuelta y el(los) opioide(s) se libere(n) sólo en el tracto intestinal.

Preferentemente, el revestimiento resistente a los jugos gástricos se basa en copolímeros de ácido metacrílico/metacrilato de alquilo, preferiblemente metacrilato de metilo, como copolímeros de ácido metacrílico o metacrilato de etileno en una relación molar de los monómeros respectivos de 1:1 a 1:2, tales como Eudragit L® o Eudragit S®, Eudragit L30D-55®, Eudragit FS®.

El revestimiento de liberación sostenida puede aplicarse por los métodos habituales conocidos del experto, por ejemplo mediante pulverización en disolución, dispersión o suspensión, por métodos de fusión o de pulverización en seco. Las disoluciones, dispersiones o suspensiones pueden utilizarse en forma de disoluciones o dispersiones acuosas u orgánicas. En este sentido, se utilizan preferiblemente dispersiones acuosas. Como disolventes orgánicos pueden emplearse alcoholes, por ejemplo etanol o isopropanol, cetonas, por ejemplo acetona, ésteres, por ejemplo acetato de etilo, en especial se emplean alcoholes y cetonas. Los métodos de revestimiento son conocidos del estado de la técnica, por ejemplo, de H. Sucker, editorial Georg Thieme, 1991, páginas 347 y siguientes.

Si la forma de dosificación según la invención se presenta en forma multiparticulada, el revestimiento de liberación sostenida se aplica preferiblemente de forma que las formas multiparticuladas que contienen el(los) opioide(s) se recubren tras su preparación con ayuda del método de lecho fluidizado con los polímeros correspondientes y opcionalmente otros adyuvantes a partir de medios acuosos y/u orgánicos, preferiblemente medios acuosos, y el recubrimiento se seca, preferiblemente de manera simultánea, a las temperaturas habituales del lecho fluidizado.

Preferentemente, el secado de un recubrimiento a base de poli(met)acrilato se produce a temperaturas de 30 a 50°C, en particular de 35 a 45°C. Para los revestimientos basados en celulosa, por ejemplo etilcelulosa, el secado se realiza preferiblemente a una temperatura de 50 a 80°C, en particular de 55 a 65°C. Si es necesario, tras el secado puede acoplarse una atemperación para obtener un perfil de liberación estable.

La liberación sostenida del principio activo desde la forma de dosificación según la invención puede conseguirse también mediante la integración del(de los) opioide(s) en una matriz de liberación retardada. Como materiales de

matriz para la liberación retardada pueden emplearse preferiblemente polímeros hidrófilos fisiológicamente compatibles, en especial éteres de celulosa, ésteres de celulosa y/o resinas acrílicas. Se utilizan en particular etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, ácido poli(met)acrílico y/o sus derivados, como sales, amidas o ésteres.

- 5 Si se emplean compuestos hidrófobos en la matriz de liberación retardada, pueden utilizarse ácidos grasos, alcoholes grasos o ésteres o éteres correspondientes o sus mezclas. En particular como compuestos hidrófobos se emplean mono o diglicéridos de ácidos grasos C_{12} - C_{30} y/o alcoholes grasos C_{12} - C_{30} y/o ceras o sus mezclas.

- 10 También es posible utilizar mezclas de los materiales de matriz hidrófilos e hidrófobos anteriormente mencionados. Preferiblemente, el componente (b) como agente de aumento de la viscosidad también puede servir como material de la matriz de liberación retardada cuando la estructura de la forma de dosificación según la invención lo permita.

Además, el componente (C) y el componente (D) opcionalmente presente, que sirven para lograr la resistencia a la rotura necesaria según la invención de al menos 500 N, preferiblemente 750 N, también pueden servir opcionalmente como materiales de matriz de liberación retardada adicionales.

- 15 El experto conoce los compuestos de liberación retardada correspondientes y los métodos para retrasar la liberación de las formas de dosificación según la invención, así como para la aplicación de revestimientos resistentes a los jugos gástricos, 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.

- 20 Las formas de dosificación según la invención son adecuadas para la administración oral, vaginal o rectal, preferentemente oral, una vez al día, para humanos y animales.

- 25 La forma de dosificación según la invención puede presentarse en forma multiparticulada, preferiblemente en forma de microcomprimidos, microgránulos, granulados, esferas, perlas o gránulos, opcionalmente introducida en cápsulas o comprimidas para obtener comprimidos. Preferiblemente, las formas multiparticuladas tienen un tamaño o distribución de tamaño en el intervalo de 0,1 hasta 3 mm, en particular de 0,5 hasta 2 mm. En función de la forma de dosificación deseada, se utilizan opcionalmente también los adyuvantes (B) habituales para su formulación.

- 30 En una forma de realización especialmente preferente, la forma de dosificación según la invención se encuentra en forma de comprimido, cápsula o en forma de un sistema terapéutico osmótico oral (OROS, "Oral Release Osmotic System"), en especial cuando está presente al menos otro componente (a) - (f) que impide el abuso. La forma de dosificación sólida protegida frente al abuso de la invención se prepara preferiblemente mezclando los componentes (A), (C), opcionalmente (D), opcionalmente al menos uno de los componentes (a) - (f) adicionales, que impiden el abuso, y opcionalmente los otros adyuvantes (B), preferentemente en forma de compuestos de matriz de liberación sostenida, de manera que, en caso necesario, los componentes (a)-(f) se mezclan separadamente con los componentes (C) y opcionalmente (D), y la mezcla resultante se moldea bajo la acción de una fuerza, opcionalmente tras granulación, para obtener la forma de dosificación por la acción de calor previa o simultánea.

- 35 La granulación puede llevarse a cabo según un método de fusión o por granulación en húmedo.

Esta(s) mezcla(s) de los componentes de la forma de dosificación según la invención puede(n) tener llevarse a cabo en un aparato de mezclado conocido del experto. El aparato de mezclado puede ser, por ejemplo, una mezcladora de rodillos, mezcladora con agitación, mezcladora-cortadora o mezcladora forzada.

- 40 La(s) mezcla(s) resultante(s) se moldea(n) preferiblemente de manera directa bajo la acción de una fuerza, dando la forma de dosificación según la invención con acción de calor previa y/o simultánea. Por ejemplo, la mezcla puede moldearse por compresión directa para dar comprimidos. En el caso de una compresión directa con acción de calor simultánea, las herramientas para preparar comprimidos, es decir el molde superior, el molde inferior y el troquel, se calientan brevemente al menos a la temperatura de ablandamiento del polímero (C) y al mismo tiempo se prensan. En caso de una compresión directa con acción de calor previa, el producto a comprimir se calienta directamente antes de la formación de comprimidos a al menos la temperatura de ablandamiento del componente (C) y a continuación se comprime.

- 50 La(s) mezcla(s) resultante(s) de los componentes (A), (C), opcionalmente (D), los componentes (a)-(f) opcionalmente presentes y opcionalmente otros adyuvantes (B), especialmente los compuestos de la matriz de liberación retardada, también puede(n) ser granulado(s) primero y a continuación moldeado(s) bajo la acción de una fuerza para dar la forma de dosificación según la invención con acción de calor previa o simultánea.

También es posible moldear la mezcla resultante que contiene el principio activo y/o una o más de sus sales farmacéuticamente aceptables (A), así como opcionalmente adyuvantes (B) fisiológicamente compatibles como los componentes (a) a (f) y opcionalmente los compuestos de matriz de liberación sostenida y al menos un polímero (C) sintético o natural y opcionalmente una cera (D), bajo la acción de una fuerza para moldear la forma de dosificación,

- opcionalmente aislar los productos moldeados y opcionalmente separarlos respectivamente por tamaños y, después o durante el calentamiento a al menos el punto de ablandamiento del componente (C), mantenerlos bajo la acción de una fuerza hasta que los productos moldeados presenten una resistencia a la rotura de al menos 500 N, preferiblemente 750 N, opcionalmente dotando de un revestimiento, opcionalmente de liberación sostenida, y
- 5 opcionalmente mezclando de nuevo todos los productos moldeados. Una forma de proceder tal es también objeto de la solicitud de patente internacional PCT/EP2004/014679. Para el experto es conocido que, en ese caso, utilizando antioxidantes, se puede renunciar opcionalmente a mantener una atmósfera inerte durante el proceso de preparación.
- 10 Además de lo anterior, el calentamiento necesario de la mezcla y/o de los productos moldeados antes o durante la necesaria acción de una fuerza para alcanzar la resistencia a la rotura según la invención o bien una dureza de al menos 500 N, preferiblemente 750 N, puede conseguirse con ayuda de ultrasonidos. Una forma de proceder correspondiente se divulga en la solicitud de patente internacional PCT/EP2005/004225.
- 15 Si los componentes (c) y/o (d) y/o (f) están presentes en la forma de dosificación según la invención, debe tenerse en cuenta que están formulados de tal manera o dosificados en cantidades tan pequeñas que, en caso de la aplicación correcta de la forma de dosificación, no desarrollan prácticamente ningún efecto perjudicial para el paciente o para la eficacia del (de los) opioide(s).
- 20 Si la forma de dosificación según la invención contiene el componente (d) y/o (f), la dosificación se selecciona de manera que, en caso de una aplicación oral correcta, no se produce ningún efecto negativo. Sin embargo, si la dosificación prevista de la forma de dosificación se supera por descuido, especialmente en caso de niños, o en caso de abuso, se producen malestar y/o náuseas y/o sabor desagradable. El experto puede determinar fácilmente mediante ensayos preliminares sencillos la cantidad respectiva del componente (d) y/o (f) que el paciente tolera en caso de una aplicación oral correcta.
- 25 Aparte de la práctica imposibilidad de pulverizar la forma de dosificación según la invención, si para protegerla se dispone que contenga los componentes (e) y/o (d) y/o (f), éstos deben utilizarse en una dosificación tan alta que, en caso de una aplicación abusiva de la forma de dosificación, desencadenan un efecto negativo intenso al abusador. Preferentemente esto se consigue mediante una separación espacial entre el al menos del(de los) opioide(s) y los componentes (e) y/o (d) y/o (f), de modo que el(los) opioide(s) se encuentran en al menos una subunidad (X) y los componentes (e) y/o (d) y/o (f) en al menos una subunidad (Y) y de modo que los componentes (e), (d) y (f) no desarrollan su acción durante la toma y/o en el organismo en caso de una aplicación correcta de la forma de dosificación, y el resto de los componentes de la formulación, especialmente los componentes (C) y opcionalmente (D), son idénticos.
- 30 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 y la misma subunidad (Y).
- 35 En el caso de una separación espacial en subunidades (X) e (Y) y con independencia de la disposición de estas subunidades en la forma de dosificación, la subunidad (X) contiene el principio activo en una forma de liberación sostenida, de modo que ésta garantiza una administración única diaria de liberación controlada. Subunidades en el sentido de la presente invención son formulaciones sólidas que contienen en cada caso, además de los adyuvantes habituales conocidos del experto, el(los) opioide(s), al menos un polímero (C) y opcionalmente al menos uno de los
- 40 componentes (a) y/o (b) y/o (e) opcionalmente presentes o 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) opcionalmente presentes, así como opcionalmente los compuestos de matriz de liberación sostenida. En este sentido, debe tenerse en cuenta que cada una de las subunidades se formula según el método anteriormente indicado.
- 45 Una ventaja esencial de la formulación separada del(de los) opioide(s) de los componentes (c) y/o (d) y/o (f) en subunidades (X) e (Y) de la forma de dosificación según la invención es que, en caso de aplicación correcta, los componentes (e) 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 para el paciente o para los resultados del tratamiento, o que durante el paso a través del organismo del paciente sólo se liberan en aquellos lugares donde no se da una absorción suficiente para producir un efecto. Preferiblemente, en caso de una aplicación correcta de la forma de dosificación, los componentes (e) y/o (d) y/o (f) prácticamente no se liberan en el organismo del paciente o el paciente no los percibe.
- 50 El experto entenderá que estas condiciones mencionadas pueden variar en función de los componentes (c), (d) y/o (f) utilizados respectivamente, así como de la formulación de las subunidades o bien de la forma de dosificación. La formulación óptima para la forma de dosificación respectiva puede determinarse mediante ensayos preliminares sencillos. Es decisivo que las subunidades respectivas contengan el polímero (C) y se formulen de la manera indicada.
- 55

- Si el abusador consigue, contra todo pronóstico, triturar una forma farmacéutica de este tipo que presenta los componentes (e) 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 (de los) opioide(s), se obtiene además del(de los) opioide(s), también los respectivos componentes (e) y/o (e) y/o (f) y/o (d) en una forma en la que no pueden separarse fácilmente del(de los) opioide(s), de modo que durante la aplicación de la forma de dosificación manipulada, especialmente en caso de administración vía oral y/o parenteral, desarrolla su efecto ya 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 abusador o le disuade de intentar extraer el(los) opioide(s) por su coloración, impidiendo el abuso.
- La formulación de la forma de dosificación según la invención donde se ha llevado a cabo una separación espacial del(de los) opioide(s) y de los componentes (c), (d) y/o (e), preferiblemente por su formulación en diferentes subunidades, puede tener lugar de diversas maneras, pudiendo encontrarse las subunidades correspondientes en la forma de dosificación según la invención, respectivamente, en cualquier disposición espacial unas respecto a las otras, siempre que se cumplan las condiciones anteriormente mencionadas para la liberación de los componentes (c) y/o (d) por un lado y, por otro lado, para la liberación del opioide, concretamente una liberación controlada para una administración única diaria.
- El experto entenderá que el(los) componente(s) (a) y/o (b) opcionalmente también presentes pueden formularse en la forma de dosificación según la invención preferiblemente tanto en las subunidades (X) e (Y) respectivas, como también en forma de subunidades (Y') independientes correspondientes a las subunidades (X) e (Y), siempre que no se afecte a la protección de la forma de dosificación frente al abuso, ni a la liberación del opioide durante 24 horas debido al tipo de formulación en caso de la aplicación correcta, y el polímero (C) se formule de manera conjunta y la formulación se lleve a cabo según el método anteriormente indicado.
- En una forma de realización preferente de la forma de dosificación según la invención, las subunidades (X) e (Y) se encuentran en forma multiparticulada, siendo preferentes los microcomprimidos, microcápsulas, microgránulos, granulados, esferas, perlas o gránulos (pellets), y eligiendo la misma forma, es decir la misma configuración, tanto para la subunidad (X) como la (Y), para que no sea posible la separación de las subunidades (X) de las (Y) por selección mecánica. Preferentemente, las formas multiparticuladas presentan un tamaño en el intervalo de 0,1 hasta 3 mm, preferiblemente de 0,5 a 2 mm.
- Las subunidades (X) e (Y) en forma multiparticulada también pueden ser introducidas en una cápsula o comprimirse para obtener un comprimido, de modo que las formulaciones finales respectivas se llevan a cabo de modo que las subunidades (X) e (Y) también se mantienen intactas en la forma de dosificación resultante.
- Las subunidades (X) y/o (Y) multiparticuladas respectivas con idéntica conformación tampoco deberían distinguirse visualmente entre sí, para que el abusador no pueda separarlas por simple selección. Esto puede garantizarse, por ejemplo, mediante la aplicación de revestimientos idénticos que pueden ejercer además de esta función de igualación también otras funciones, por ejemplo la liberación sostenida de uno o varios opioide(s) o un acabado resistente a los jugos gástricos y/o enmascaramiento del sabor de las subunidades respectivas.
- En otra forma de realización preferente de la presente invención, las subunidades (X) e (Y) están dispuestas respectivamente en forma de capas.
- Para ello, preferentemente las subunidades (X) e (Y) en forma de capas de la forma de dosificación según la invención se disponen verticalmente u horizontalmente una con respecto a la otra, pudiendo encontrarse en cada caso también una o varias subunidades (X) en forma de capas y una o varias subunidades (Y) en forma de capas en la forma de dosificación de modo que, además de las series de capas (X)-(Y) o (X)-(Y)-(X) preferentes, también entran en consideración cualesquiera otras series de capas, opcionalmente en combinación con capas que contienen los componentes (a) y/o (b).
- Es igualmente preferente una forma de dosificación según la invención donde la subunidad (Y) constituye un núcleo recubierto completamente por la subunidad (X) de liberación sostenida, pudiendo estar presente entre estas capas una capa de separación (Z). Una estructura correspondiente es especialmente adecuada también para las formas multiparticuladas mencionadas, de modo que entonces ambas subunidades (X) e (Y), así como una capa de separación (Z) opcionalmente presente, que debe cumplir los requisitos de dureza según la invención, se formulan en una y la misma forma multiparticulada.
- En otra forma de realización preferente de la forma de dosificación según la invención, la subunidad (X) constituye un núcleo recubierto por la subunidad (Y), de modo que ésta última presenta al menos un conducto que lleva desde el núcleo hasta la superficie de la forma de dosificación.
- Entre una capa de la subunidad (X) y una capa de la subunidad (Y), la forma de dosificación según la invención puede presentar, respectivamente, una o varias, preferiblemente una capa de separación (Z), opcionalmente expansible, para separar espacialmente la subunidad (X) de la (Y).

Si la forma de dosificación según la invención presenta las subunidades (X) e (Y) en forma de capas, así como una capa de separación (Z) opcional, al menos parcialmente, en una disposición vertical u horizontal, ésta está presente en forma de comprimido, de producto de coextrusión o de producto de laminación.

- 5 En este caso, en una forma de realización especialmente preferente puede estar recubierta completamente 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 de dureza según la invención.

- 10 Es también especialmente preferente una forma de realización de la forma de dosificación 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) entre ellas, así como opcionalmente una capa de separación (Z), donde 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 dotadas de un recubrimiento (E) semipermeable, permeable para un medio de liberación, es decir normalmente un líquido fisiológico, y esencialmente impermeable para el(los) opioide(s) y para el
15 componente (c) y/o (d) y/o (f), de modo que este recubrimiento (E) en la zona de la subunidad (X) presenta al menos una abertura para la liberación del(de los) opioide(s).

El experto conoce una forma de dosificación correspondiente, por ejemplo con la denominación sistema terapéutico oral osmótico (OROS), así como materiales y métodos 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 Del estado de la técnica el experto conoce formas farmacéuticas osmóticas que contienen opioides analgésicos y colorantes como agentes disuasorios (WO 03/015531). Preferiblemente, el núcleo del comprimido se compone de dos capas, una capa que contiene opioides y una capa "push", de modo que la capa "push" contiene el colorante como agente disuasorio.

- 25 En otra forma de realización preferente de la presente invención, la subunidad (X) de la forma de dosificación según la invención tiene forma de comprimido cuya banda lateral y opcionalmente una de las caras está recubierta con una capa barrera (Z') que contiene el componente (c) y/o (d) y/o (f).

- 30 El experto entenderá que los adyuvantes utilizados en cada caso en la formulación de la forma de dosificación según la invención de la(s) subunidad(es) (X) o (Y), así como opcionalmente de la(s) capa(s) de separación (Z) presentes y/o de la(s) capa(s) barrera (Z') varían en función de su disposición en la forma de dosificación según la invención, del tipo de aplicación, así como en función del opioide respectivo, o bien de los componentes (a) y/o (b) y/o (e) opcionalmente presentes y del componente (c) y/o (d) y/o (f), manteniendo la liberación del principio activo durante horas. El experto conoce aquellos materiales que tienen las propiedades requeridas en cada caso.

- 35 Si la liberación del componente (c) y/o (d) y/o (f) a partir de la subunidad (Y) de la forma de dosificación según la invención se impide con un recubrimiento, preferiblemente una capa barrera, la subunidad puede componerse de los materiales habituales conocidos del experto, siempre que contenga al menos un polímero (C) para cumplir la condición de dureza de la forma de dosificación según la invención.

Si no está prevista una capa barrera (Z') correspondiente 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 respectivo componente (c) y/o (d) desde la subunidad (Y).

- 40 Para ello, pueden utilizarse los materiales citados a continuación, que también son adecuados para la formación de la capa barrera. Los materiales preferentes son aquellos seleccionados de entre el grupo que comprende alquilcelulosas, hidroxialquilcelulosas, glucanos, escleroglucanos, mananos, xantanos, copolímeros de poli[bis(p-carboxifenoxi)propano] y ácido sebácico, preferentemente en una relación molar 20:80 (conocidos en el mercado bajo 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, alcoholes polivinílicos, poli(vinil) éteres, poli(vinil) ésteres, polivinilos halogenados, poliglicólidos, polisiloxanos, así como poliuretanos y sus copolímeros o mezclas.

- 50 Materiales especialmente adecuados son los seleccionados de entre el grupo que comprende metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, 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 sódica, 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.

Copolímeros especialmente adecuados son los seleccionados de entre el grupo que comprende copolímeros de metacrilato de butilo y metacrilato de isobutilo, copolímeros de metil vinil éter y ácido maleico de alto peso molecular, copolímeros de metil vinil éter y maleato de monoetil, copolímeros de metil vinil éter y anhídrido maleico, así como copolímeros de alcohol vinílico y acetato de vinilo.

Otros materiales adecuados para formular la capa barrera son almidones, cargados con policaprolactona (WO98/20073), poliéster amidas alifáticas (DE 19 753 534 A1, DE 19 800 698 A1, EP 0 820 698 A1), poliésteruretanos alifáticos y aromáticos (DE 19822979), polihidroxialcanoatos, en especial polihidroxibutirato, polihidroxivalerato), caseína (DE 4 309 528), polilactidas y copolilactidas (EP 0 980 894 A1).

- 10 Opcionalmente, los materiales anteriormente mencionados pueden mezclarse con otros adyuvantes habituales conocidos del experto, preferentemente seleccionados de entre el grupo consistente en monoestearato de glicerilo, derivados de triglicéridos semi-sintéticos, glicéridos semi-sintéticos, 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, polioxialquilenglicoles y derivados de los mismos.

Si la forma de dosificación según la invención presenta una capa de separación (Z'), ésta puede estar compuesta preferiblemente de los materiales descritos anteriormente para la capa barrera, al igual que la subunidad (Y) no recubierta. El experto entenderá que también puede controlarse la liberación del (de los) opioide(s) y/u opiáceo(s) y/o del componente (c) y/o (d) a partir de la subunidad respectiva mediante el grosor de la capa de separación.

- 20 La forma de dosificación según la invención tiene una liberación controlada del principio activo durante al menos 24 horas y por ello es adecuada para la administración una vez al día.

Método para determinar la resistencia a la rotura

Para comprobar si un material puede utilizarse como componente (C) o (D), el material se prensa para obtener un comprimido con un diámetro de 10 mm y una altura de 5 mm con una fuerza de 150 N, a una temperatura correspondiente al menos al punto de ablandamiento del polímero y determinada con ayuda de un diagrama DSC del material. Una vez producidos estos comprimidos, 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, 44, método N° 2.9.8. utilizando el equipo descrito a continuación. Como equipo para la medición se utiliza una máquina de ensayo de materiales Zwick "Zwick Z 2.5", una máquina de ensayo de materiales con Fmax 2,5 kN, con un paso transversal máximo de 1.150 mm, que se ajusta a la conformación con ayuda de una columna y un husillo, una zona de trabajo libre aguas abajo de 100 mm, velocidad de ensayo ajustable entre 0,1 y 800 mm/min y un software testControl. Para la medición se utiliza un pistón de fuerza con piezas insertadas que pueden atornillarse y un cilindro (diámetro 10 mm), un registrador de fuerzas Fmax. 1 kN, diámetro 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 DIN 55350-18, (fuerza bruta de Zwick Fmax 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. 009 para la máquina de ensayo, con el número de pedido BTC-LC 0050N. P01 para el registrador de fuerzas, con el número de pedido 80 70000 S06 para sistema de centrado.

La Figura 1 muestra la medición de la resistencia a la rotura de un comprimido, en particular del sistema de ajuste (6) del comprimido (4) utilizado antes y durante la medición. Además se sujeta el comprimido (4) entre la placa de presión superior (1) y la placa de presión inferior (3) del sistema para ejercer presión, no representado, con ayuda de dos sistemas de sujeción en dos partes, las cuales están unidas a la placa de presión superior o bien inferior tras el ajuste de la distancia (5) necesaria para la colocación y centrado del comprimido a analizar (no representado). Para el ajuste de la distancia (5) pueden moverse los sistemas de sujeción en dos partes cada uno sobre la placa de presión sobre la que están insertados, horizontalmente hacia fuera o hacia dentro.

También se clasifican como resistentes a la rotura para una determinada la fuerza aquellos comprimidos donde no se observa rotura alguna pero donde quizá se produce una deformación plástica del comprimido por acción de la fuerza. En el caso de las formas de dosificación obtenidas según la invención, la resistencia a la rotura se determina según el método de medición descrito, siendo analizadas igualmente formas de dosificación distintas de los comprimidos.

A continuación se ilustra la invención por medio de ejemplos. Estos ejemplos son solamente ilustrativos y no limitan el alcance general de la invención.

Ejemplo 1

a) Producción de un comprimido que contiene oxicodona protegido frente al abuso

Las cantidades indicadas en la Tabla 1 para el clorhidrato de oxicodona, polvo de óxido de polietileno e hidroxipropilmetilcelulosa (Metholose 90 SH 100 000) como material de matriz de liberación sostenida se mezclaron en una mezcladora de caída libre. Las herramientas de compresión, que estaban compuestas de troquel, pistón superior e inferior de diámetro 10 mm, se calentaron en una estufa a 90°C. Con las herramientas calientes se prensaron en cada caso 600 mg de la mezcla en polvo, manteniéndose la presión de prensado durante al menos 15 segundos.

Tabla 1

Componentes	Por comprimido	Mezcla total
Oxicodona HCl	80,0 mg	40,0 g
Óxido de polietileno, NF, PM 7.000.000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	470,0 mg	235,0 g
Hidroxipropilmetilcelulosa	50,0 mg	25,0 g
Peso total	600,0 mg	300,0 g

La resistencia a la rotura de los comprimidos se determina mediante el método anteriormente descrito. En el caso de una fuerza de 500 N, no apareció rotura alguna. Los comprimidos no pudieron ser triturados ni con un martillo ni con ayuda de un mortero o mazo.

b) Liberación *in vitro* de los comprimidos producidos según a)

La liberación *in vitro* del clorhidrato de oxicodona a partir de los comprimidos producidos según a) se determinó en un equipo de agitación de paletas planas con plomos según el método descrito en la Farmacopea Europea (European Pharmacopeia). La temperatura del medio de liberación era de 37°C y la velocidad de rotación del agitador de 75 min⁻¹. Como medio de liberación se utilizaron 600 ml de jugo intestinal a pH 6,8. Se determinó espectrofotométricamente la cantidad de oxicodona liberada en cada caso en el medio de disolución en un momento determinado. La cantidad porcentual liberada, con respecto a la cantidad total de clorhidrato de oxicodona, en un momento determinado se representa en la tabla 2.

Tabla 2

Tiempo en minutos	Cantidad liberada, % en peso
30	11
240	40
480	61
720	76
1080	92
1440	97

REIVINDICACIONES

- 5 1. Forma de dosificación oral protegida frente al abuso con liberación controlada de opioides para una administración única diaria, caracterizada porque comprende al menos un opioide (A) de abuso potencial y/o uno de sus compuestos fisiológicamente compatibles, al menos un polímero (C) sintético y/o natural, opcionalmente al menos un adyuvante de matriz de liberación sostenida, opcionalmente al menos un revestimiento de liberación sostenida, opcionalmente al menos un adyuvante (B) fisiológicamente compatible y opcionalmente al menos una cera (D), donde los componentes (C) y/o (D) presentan respectivamente una resistencia a la rotura de al menos 500 N.
- 10 2. Forma de dosificación según la reivindicación 1, caracterizada porque el opioide es al menos un opioide seleccionado de entre el grupo que comprende oxycodona, hidromorfona, morfina, oximorfona, tramadol, sus estereoisómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros en cualquier mezcla, sus compuestos fisiológicamente compatibles, preferiblemente sales fisiológicamente compatibles, en particular clorhidratos o sulfatos o sacarinos y solvatos, y sus derivados, preferiblemente ésteres, éteres o amidas.
- 15 3. Forma de dosificación según la reivindicación 1, caracterizada porque como opioide se utiliza al menos un opioide seleccionado de entre el grupo que comprende (2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol, (1RS,2RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)ciclohexano-1,3-diol, (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol, sus sales fisiológicamente compatibles, preferiblemente clorhidratos, sulfatos, sacarinos, enantiómeros, estereoisómeros, diastereómeros y racematos fisiológicamente compatibles y sus derivados fisiológicamente compatibles, preferiblemente éteres, ésteres o amidas.
- 20 4. Forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque está en forma de comprimido.
- 5 5. Forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque está en forma multiparticulada, preferentemente en forma de microcomprimidos, microgránulos, granulados, esferas, perlas o gránulos (pellets), opcionalmente prensada para obtener comprimidos o introducida en cápsulas.
6. Forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque el polímero (C) es al menos un polímero seleccionado de entre el grupo que comprende óxidos de polialquileno, polietilenos, polipropilenos, cloruros de polivinilo, policarbonatos, poliestirenos, poli(met)acrilatos, sus copolímeros y mezclas de al menos dos de los polímeros o clases de polímeros citados.
- 30 7. Forma de dosificación según la reivindicación 6, caracterizada porque el óxido de polialquileno es un óxido de polimetileno, óxido de polietileno y/o óxido de polipropileno.
8. Forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque como polímero (C) está presente un óxido de polietileno de alto peso molecular.
- 35 9. Forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque el polímero (C) es un polímero soluble en agua o expansible en agua.
10. Forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque el óxido de polietileno (C) tiene un peso molecular de al menos 0,5 millones.
11. Forma de dosificación según la reivindicación 10, caracterizada porque el peso molecular del óxido de polietileno (C) es de al menos 1 millón.
- 40 12. Forma de dosificación según la reivindicación 10, caracterizada porque el peso molecular del óxido de polietileno (C) es de 1-15 millones.
13. Forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizada porque como cera (D) está presente al menos una cera natural, semi-sintética y/o sintética con un punto de ablandamiento de al menos 60°C.
- 45 14. Forma de dosificación según la reivindicación 13, caracterizada porque la cera (D) es cera de carnauba o cera de abeja.
- 50 15. Forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizada porque el componente polímero (C) se utiliza en una cantidad de al menos un 20% en peso, preferentemente de un 35 a 99,9% en peso, en particular en una cantidad de al menos un 50% en peso, con particular preferencia de al menos un 60% en peso, con respecto al peso total de la forma de dosificación.

16. Forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizada porque el opioide está presente en una matriz de liberación sostenida.
17. Forma de dosificación según la reivindicación 16, caracterizada porque el componente (C) y/o el componente (D) también sirve como componente de matriz de liberación sostenida.
- 5 18. Forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizada porque al menos un adyuvante (B) sirve como material para la matriz de liberación sostenida.
19. Forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizada porque presenta un revestimiento, preferentemente un revestimiento de liberación sostenida y/o que enmascara el sabor.
- 10 20. Forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, caracterizada porque presenta como adyuvante (B) al menos uno de los siguientes componentes (a)-(f) que evitan el abuso:
 - a) al menos una sustancia irritante de la cavidad nasal y/o faríngea,
 - b) al menos un agente de aumento de la viscosidad que, con ayuda de una cantidad mínima necesaria de un líquido acuoso, preferiblemente en forma de un extracto acuoso obtenido a partir de la forma de dosificación, forma un gel que al introducirlo en otra cantidad de un líquido acuoso se sigue distinguiendo visualmente,
 - 15 c) al menos un antagonista para el principio activo de potencial abuso,
 - d) al menos un emético,
 - e) al menos un colorante como agente disuasorio,
 - f) al menos una sustancia amarga.
- 20 21. Forma de dosificación según la reivindicación 20, caracterizada porque el agente irritante del componente (a) provoca escozor, picor, estornudos, aumento de secreciones o una combinación de al menos dos de estas irritaciones.
22. Forma de dosificación según la reivindicación 20 o 21, caracterizada porque el agente irritante del componente (a) se basa en una o varias sustancias de al menos una droga de esencia picante.
- 25 23. Forma de dosificación según la reivindicación 22, caracterizada porque la droga de esencia picante es al menos una seleccionada de entre el grupo consistente en *Allii sativi bulbus* (ajo), *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 particular de entre el grupo consistente en *Capsici fructus* (pimiento picante), *Capsici fructus acer* (pimienta de cayena) y *Piperis nigri fructus* (pimienta).
- 30 24. Forma de dosificación según la reivindicación 22 o 23, caracterizada porque el principio activo de esencia picante está presente como un compuesto de o-metoxi(metil)fenol, un compuesto de amida de ácido, es un aceite de mostaza o un compuesto sulfuro o se deriva de uno de tales compuestos.
- 35 25. Forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 22 a 24, caracterizada porque la sustancia de esencia picante es al menos una seleccionada de entre el grupo que comprende miristicina, elemicina, isoeugenol, beta-asarona, safrol, gingeroles, xantorizol, capsaicinoides, preferiblemente capsaicina, piperina, preferiblemente trans-piperina, glucosinolatos, preferiblemente basados en aceites de mostaza no volátiles, en particular basados en aceite de p-hidroxibencilmostaza, aceite de metilmercaptomostaza o aceite de metilsulfonilmostaza, y compuestos derivados de estas sustancias.
- 40 26. Forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 20 a 25, caracterizada porque el componente (b) es al menos un agente de aumento de la viscosidad seleccionado de entre el grupo que comprende celulosa microcristalina con el 11% en peso de carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa sódica, ácido poliacrílico, harina de semilla de algarroba, pectinas de frutas cítricas o manzanas, almidón de maíz ceroso, alginato de sodio, harina de semilla de guar, iota-carragenina, goma karaya, goma gellan, galactomanano, harina de semilla de tara, alginato de propilenglicol, pectina de manzana, hialuronato de sodio, tragacanto, goma tara, polisacárido fermentado - goma welan y goma xantano.
- 45 27. Forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 20 a 26, caracterizada porque el componente (c) es al menos un antagonista opioide.
- 50 28. Forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 20 a 27, caracterizada porque el emético del componente (d) se basa en una o más sustancias de *Ipecacuanhae radix* (raíz de ipecacuana), preferiblemente en emetina, y/o es apomorfina.

29. Forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 20 a 28, caracterizada porque el componente (e) es al menos un colorante fisiológicamente compatible.
- 5 30. Forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 20 a 29, caracterizada porque el componente (f) es al menos una sustancia amarga seleccionada de entre el grupo que comprende aceites aromáticos, preferiblemente esencia de menta, esencia de eucalipto, esencia de almendra amarga, mentol y sus mezclas, aromas frutales, preferiblemente de limones, naranjas, limas, pomelo y mezclas de al menos dos de estos componentes, benzoato de denatonio o mezclas de al menos dos componentes.
- 10 31. Forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 20 a 30, caracterizada porque el principio activo (A) se encuentra separado espacialmente del componente (c) y/o (d) y/o (f), preferiblemente sin contacto directo, encontrándose el principio activo y/o los principios activos (A) preferiblemente en al menos una subunidad (X) y los componentes (c) y/o (d) y/o (f) en al menos una subunidad (Y), y sin que los componentes (c) y/o (d) y/o (f) desarrollen su actividad en el cuerpo o durante la toma desde la subunidad (Y) en caso de una administración correcta.
- 15 32. Procedimiento para la producción de una forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, caracterizado porque
- 20 (1) se mezclan los componentes (A), (C), opcionalmente (B) y opcionalmente (D) y opcionalmente compuestos de matriz de liberación sostenida, donde los componentes (a) a (f) opcionalmente presentes, en caso necesario, se mezclan separadamente con adición del componente (C) y opcionalmente (D), (2) la mezcla o las mezclas resultante(s) se moldea(n) bajo la acción de una fuerza y con acción de calor previa o simultánea, opcionalmente tras granulación, para obtener la forma de dosificación y opcionalmente se dota de un revestimiento de liberación sostenida.
33. Procedimiento según la reivindicación 32, caracterizado porque la granulación se lleva a cabo según un método de fusión.
- 25 34. Procedimiento según la reivindicación 32, caracterizado porque la granulación se lleva a cabo según una granulación en húmedo.
- 35 35. Procedimiento para la producción de una forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, caracterizado porque
- 30 (1) se moldea una mezcla que contiene los componentes (A), (C), opcionalmente (B) y opcionalmente (D) y opcionalmente compuestos de matriz de liberación sostenida, así como los componentes (a) a (f) opcionalmente presentes, opcionalmente como mezcla separada, bajo la acción de una fuerza para dar productos moldeados, (2) opcionalmente se individualizan los productos moldeados obtenidos y opcionalmente se separan respectivamente por tamaños y
- 35 (3) los productos moldeados se mantienen bajo la acción de una fuerza después de o durante calentamiento hasta al menos el punto de ablandamiento del componente (C), hasta que los productos moldeados tienen una resistencia a la rotura de al menos 500 N, (4) opcionalmente se dotan de un revestimiento, preferiblemente de liberación sostenida y/o que enmascara el sabor, y opcionalmente se mezclan de nuevo todos los productos moldeados.
- 40 36. Forma de dosificación obtenible mediante el método según una o más de las reivindicaciones 32 a 35.

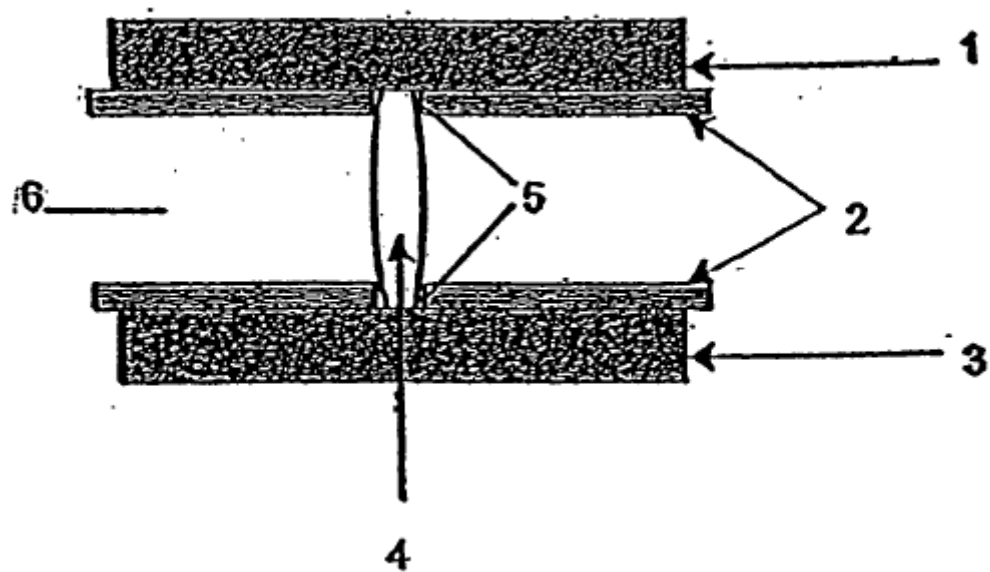


Figura 1