

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 424 355**

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 05758495 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2013** **EP 1786403**

54 Título: **Forma de dosificación oral protegida frente al abuso que contiene (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol**

30 Prioridad:

01.07.2004 DE 102004032103

14.07.2004 US 890707

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

01.10.2013

73 Titular/es:

GRÜNENTHAL GMBH (100.0%)

**Zieglerstrasse 6
52078 Aachen , DE**

72 Inventor/es:

BARTHOLOMÄUS, JOHANNES DR.;

KUGELMANN, HEINRICH y

ARKENAU-MARIC, ELISABETH DR.

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 424 355 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 que contiene (1r,2r)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol

La presente invención se refiere a una forma de dosificación oral protegida frente al abuso que libera de forma sostenida el principio activo (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol para una administración única diaria, que comprende el principio activo y/o una o más sales y/o derivados (A) farmacéuticamente aceptables, al menos un polímero (C) sintético o natural, opcionalmente adyuvantes de matriz de liberación sostenida, opcionalmente adyuvantes (B) fisiológicamente compatibles y opcionalmente una cera (D), de forma que el componente (C) y/o (D) en cada caso tiene una resistencia a la rotura de al menos 500 N.

Además de un excelente efecto analgésico, este principio activo también tiene un alto potencial de abuso, es decir, un potencial abusador puede utilizarlo para provocar efectos que no se corresponden con su uso determinado. Así, el posible abusador utiliza este principio activo, por ejemplo, para producir estados de embriaguez y de euforia.

Con frecuencia, estas formas de dosificación que contienen principios activos se utilizan en tratamientos de larga duración, por ejemplo en caso de dolores tumorales ó crónicos. Especialmente en caso de un tratamiento de larga duración es importante posibilitarle al paciente una buena calidad de vida. Entre las medidas que aumentan la calidad de vida del paciente se pueden citar, entre otras, las formas de dosificación de una única administración diaria. Sin embargo, tales formas farmacéuticas que liberan el principio activo de manera sostenida son, debido a la cantidad relativamente alta de principio activo, especialmente atractivas para el potencial abusador, ya que obtienen de una forma muy rápida los estados deseados de embriaguez o euforia.

Cuando las formas de dosificación de liberación retardada que contienen dicho principio activo no conducen al "subidón" deseado por el abusador, normalmente incluso en caso de una ingesta de cantidades altas desde el punto de vista del abuso, éste tritura, por ejemplo machaca, y esnifa estas formas farmacéuticas, las cuales se presentan por ejemplo en forma de comprimidos o cápsulas, o extrae los principios activos del polvo así obtenido con ayuda de un líquido acuoso y se administra vía parenteral, en especial vía intravenosa, la disolución resultante, opcionalmente después de una filtración con un algodón o celulosa. Con este tipo de administración, comparada con el abuso vía oral pero también nasal, se produce una distribución acelerada adicionalmente del principio activo con el resultado deseado por el abusador, concretamente el "subidón".

Para evitar el posible abuso, en el documento US-A-4.070.494 se propone añadir a la forma farmacéutica un agente expansible. Al añadir agua para extraer el principio activo utilizado, dicho agente se expande y hace que el filtrado separado del gel sólo contenga una pequeña cantidad de principio activo.

El comprimido multicapa dado a conocer en el documento WO 95/20947, que incluye un principio activo de potencial abuso y al menos un formador de gel separados en diferentes capas, se basa también en un planteamiento correspondiente para evitar el abuso vía parenteral.

Otro planteamiento para evitar el abuso 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 disuasorio. El color que se libera por una manipulación indebida de la forma farmacéutica debe disuadir al potencial abusador de utilizar esta forma farmacéutica manipulada. La WO 2004/037259 describe la adición de un agente irritante a la forma de abuso potencial.

Otra posibilidad conocida para dificultar el abuso es añadir a la forma de dosificación un antagonista del principio activo, 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.

Debido a que todavía en la mayoría de los casos, para el abuso de las formas de dosificación de liberación controlada del principio activo es necesaria la pulverización, el objetivo de la presente invención es dificultar o evitar la pulverización previa al abuso de la forma de dosificación de liberación controlada de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol con los elementos de que habitualmente dispone el posible abusador y, así, en caso de una administración correcta, proporcionar una forma de dosificación del principio activo que garantiza el efecto terapéutico deseado en una administración única diaria, pero a partir de la cual el principio activo no pueda convertirse en una forma adecuada para el abuso mediante simple pulverización.

Este objetivo se alcanza mediante la preparación de la forma de dosificación oral según la invención protegida frente al abuso con liberación controlada de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol para una administración única diaria que, además del principio activo y/o uno o más de sus compuestos farmacéuticamente aceptables, preferentemente sales, solvatos o derivados, en especial ésteres, éteres o amidas, así como los estereoisómeros correspondientes y/o sus compuestos o derivados correspondientes farmacéuticamente aceptables (A), comprende al menos un polímero (C) sintético y/o natural, al menos un adyuvante (E) de liberación sostenida, opcionalmente al menos otro adyuvante (B) fisiológicamente compatible y opcionalmente una cera (D), de modo que el componente (C) y/o (D) en cada caso tiene una resistencia a la rotura de al menos 500 N, preferiblemente de al menos 750 N.

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

Sin triturar de forma suficiente la forma de dosificación no es posible su administración segura vía parenteral, en especial intravenosa o nasal, o la extracción del principio activo dura demasiado para el potencial abusador y/o el "subidón" no se produce en caso de una toma oral abusiva o no de manera suficiente, ya que no tiene lugar una liberación espontánea.

Según la invención, por trituración se entiende la pulverización de la forma con los medios habituales que normalmente están a disposición del potencial abusador, por ejemplo mortero y maza, martillo, mazo u otro medio para pulverizar por la acción de una fuerza.

Así, la forma de dosificación según la invención es adecuada para evitar el abuso vía parenteral, nasal y/u oral de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol. Del documento EP-A-0 693 475 se conoce el principio activo como fármaco analgésico eficaz.

El principio activo (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol puede utilizarse como tal, es decir como base libre, pero también en forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de solvatos, de derivados farmacéuticamente aceptables, en especial de amidas, ésteres o éteres y/o de los estereoisómeros correspondientes y/o de sus compuestos correspondientes farmacéuticamente aceptables. También se conoce la producción del principio activo a partir del documento EP-A-0 693 475 A1.

En la forma de dosificación según la invención, el contenido del principio activo está preferiblemente entre el 0,5 y el 80% por peso, en particular entre el 10 y el 40% por peso y con particular preferencia entre 5-50% por peso.

La forma de dosificación según la invención normalmente contiene el (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol como tal y/o como compuesto farmacéuticamente aceptable en una cantidad del 2,5 a 1.000 mg, en especial de 5 a 800 mg, en particular de 5-600 mg, calculados como (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, por cada forma de dosificación o unidad de dosis.

Las sales farmacéuticamente aceptables del principio activo según la invención son sales fisiológicamente compatibles en caso de uso farmacéutico, especialmente en la administración correcta a mamíferos o seres humanos, en particular a seres humanos. Como tales sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse por ejemplo sales con ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo como clorhidrato, bromhidrato, sacarinato, sulfato, sales de los ácidos metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico y/o aspártico, siendo particularmente preferente la sal clorhidrato.

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 consistente en 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, polimetacrilatos, sus copolímeros y mezclas de al menos dos de los tipos clases poliméricos o de los polímeros mencionados. Con particular preferencia se utiliza un polímero soluble en agua o expansible en agua. Son preferentes los poli(óxidos de alquileo) termoplásticos de elevado peso molecular. Son particularmente preferentes los poli(óxidos de etileno) con un peso molecular de al menos 0,5 millones, en especial de al menos 1 millón, con especial preferencia de 1 millón a 15 millones, determinado por medidas reológicas. Estos poli(óxidos de etileno) tienen una viscosidad a 25°C de 4.500 a 17.600 cP, medida en disolución acuosa al 5% en peso de polímero con ayuda de un viscosímetro Brookfield, modelo RVF (husillo N° 2 / velocidad de rotación 2 rpm), de 400 a 4.000 cP, medida en disolución acuosa al 2% en peso de polímero con ayuda del 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 de polímero con ayuda del viscosímetro mencionado (pero con husillo N° 2 / velocidad de rotación 2 rpm) (véase Handbook of Pharmaceutical Excipients de Raymond C. Rowe entre otros, Edición 4., 10 2003, página 460).

Preferentemente, para la producción de la forma de dosificación según la invención los polímeros se utilizan en forma de polvo. Éstos pueden ser solubles en agua o expansibles en agua.

Preferiblemente se utiliza el componente (C) en una cantidad del 20 al 99,9 % en peso, en particular de al menos el 35% en peso, con especial preferencia 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

5 farmacéuticas sólidas. Preferentemente, éstos son plastificantes como polietilenglicol, adyuvantes que modifican la liberación del principio activo como los citados a continuación, en especial polímeros hidrófobos o hidrófilos, preferiblemente hidrófilos, en particular hiproxipropilmetilcelulosa 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 sódico, en particular butilhidroxitolueno (BHT) o butilhidroxianisol (BHA) y alfa-tocoferol.

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 de dosificación.

10 Además, para conseguir la resistencia a la rotura necesaria de la forma de dosificación según la invención, aparte de los polímeros 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, siendo especialmente preferentes las ceras de carnauba y 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 poli(óxido de etileno), en 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.

20 Las formas de dosificación según la invención son ventajosas ya que, debido a su dureza, no pueden pulverizarse con ayuda de los medios de trituración habituales como mortero y maza. Así, es prácticamente imposible el abuso vía oral, parenteral, especialmente intravenoso o nasal. Sin embargo, para prevenir cualquier posible abuso de las formas de dosificación según la invención, en una forma de realización preferente, éstas pueden contener como adyuvantes (B) otros agentes que dificulten o impidan el abuso.

25 Así, la forma de dosificación según la invención protegida frente al abuso puede incluir, además del principio activo a utilizar según la invención, al menos un polímero (C) y opcionalmente al menos una cera (D), así como al menos uno de los siguientes componentes (a)-(e) como adyuvantes que evitan el abuso (B):

- 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 farmacéutica,
- 30 forma un gel que, preferiblemente al introducirlo en otra cantidad de un líquido acuoso, sigue siendo distinguible visualmente,
- c) al menos un antagonista para el principio activo a utilizar,
- d) al menos un emético,
- e) al menos un colorante como agente disuasorio,
- 35 f) al menos una sustancia amarga.

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

45 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, preferiblemente en 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).

50 En otra forma de realización, la forma de dosificación según la invención puede incluir todos los componentes (a)-(f). Si la forma de dosificación según la invención comprende como protección adicional frente al abuso el componente (a), según la invención se tienen en cuenta como sustancias irritantes de la cavidad nasal y/o faríngea todas aquellas que, en caso de la administración correspondiente por la cavidad nasal y/o faríngea, producen una reacción del organismo que o bien es tan desagradable para el potencial abusador no quiere o no puede continuar la aplicación, por ejemplo, escozor, o bien contrarresta la absorción del principio activo de modo fisiológico, por ejemplo aumentando la secreción nasal o provocando estornudos. Estas sustancias que irritan normalmente la cavidad nasal y/o faríngea también pueden producir, en caso de administración vía parenteral, especialmente intravenosa, desde una sensación muy desagradable hasta dolores insoportables, de modo que el potencial abusador no quiere o no puede continuar por más tiempo la administración.

Sustancias especialmente adecuadas que irritan la cavidad nasal y/o faríngea son aquellas que producen escozor, picor, estornudos, aumento de la secreción o una combinación de al menos dos de estas irritaciones. El experto conoce las sustancias correspondientes y las cantidades a utilizar normalmente o éstas pueden ser determinadas mediante ensayos preliminares.

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

Las sustancias 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.

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

- Preferentemente, a la forma de dosificación según la invención se puede añadir como componente (a) una o más sustancias de naturaleza 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*, seleccionándose en particular preferiblemente del grupo que consiste en *Capsici fructus* (pimiento picante), *Capsici Fructus acer* (pimienta de cayena) y *Piperis nigri fructus* (pimienta).
- 15

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

- Se prefiere especialmente al menos una sustancia picante seleccionada del grupo consistente en miristicina, elemicina, isoeugenol, alfa-asarona, safrol, gingeroles, xantorriol, 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 preferiblemente basados en aceite de p-hidroxibencil-mostaza, aceite de metilmercapto-mostaza o aceite de metilsulfonil-mostaza, y compuestos derivados de estas sustancias.
- 25

- Preferentemente, la forma de dosificación según la invención también puede contener partes vegetales de las sustancias picantes correspondientes en una cantidad del 0,01 al 30% en peso, en particular del 0,1 al 0,5% en peso, en cada caso con respecto al peso total de la forma de dosificación.
- 30

Si se utilizan una o varias sustancias picantes correspondientes, la cantidad presente en una forma de dosificación según la invención es preferiblemente del 0,001 al 0,005% en peso con respecto al peso total.

- Otra posibilidad para prevenir adicionalmente el abuso en el caso de la forma de dosificación según la invención es añadir al menos un agente de aumento de la viscosidad como componente adicional (b), que impide abusar de la forma farmacéutica, componente que en una cantidad mínima necesaria de un líquido acuoso, preferiblemente en forma de extracto acuoso obtenido a partir de la forma farmacéutica, forma un gel que prácticamente no puede administrarse sin riesgo y que preferiblemente, incluso al introducirlo en otra cantidad de un líquido acuoso, sigue siendo distinguible visualmente.
- 35

- Distinguible visualmente en el sentido de la presente solicitud significa que el gel que contiene el principio activo formado con ayuda de una cantidad mínima necesaria de líquido acuoso, 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 tan fácilmente que sea posible una administración 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 inyectabilidad. 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 primer momento en forma de un hilo generalmente cohesivo, que aunque se rompe en pequeños fragmentos por acción mecánica, sin embargo no puede dispersarse o incluso disolverse de modo que sea posible una administración vía parenteral, especialmente intravenosa, sin riesgo. En combinación con al menos otro componente (a), (d) a (f) presente, esto produce adicionalmente un escozor desagradable, vómitos, mal sabor y/o disuasión visual.
- 50

Par tanto, la administración intravenosa de un gel correspondiente conduciría muy probablemente a la oclusión de los vasos, unida a daños graves para la salud del potencial abusador.

Para comprobar si un agente de aumento de la viscosidad es adecuado para su uso en la forma de dosificación según la invención como componente (b), se mezcla el principio activo con el agente de aumento de 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 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 a la forma farmacéutica obtenida mediante el procedimiento según la invención el componente (b), se utiliza preferiblemente uno o varios 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®, Tylose C300 P®), ácido poliacrílico (Carbopol® 980 NF, Carbopol® 981), harina de semilla de algarroba (Cesagum® LA-200, Cesagum® L1D/150, Cesagum® LN-1), pectinas, preferiblemente de cítricos o manzana (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®), hialuronato de sodio, tragacanto, goma de tara (Vidogum SP 200®), polisacárido fermentado - goma welan (K1A96), xantanos como 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) de preferiblemente el 0,1 al 20% en peso, en particular del 0,1 al 5% en peso, con respecto a la cantidad total de la forma dosificación es suficiente para cumplir las condiciones mencionadas.

Los agentes de aumento de la viscosidad del componente (b), si están previstos, se encuentran en la forma de dosificación según la invención preferiblemente en cantidades 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 gracias al cual además se alerta visualmente al potencial abusador y se le disuade de su administración 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 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 incluir adicionalmente, para prevenir y proteger frente al abuso, el componente (c), concretamente uno o más antagonistas del principio activo a utilizar, de modo que el antagonista se dispone preferiblemente de manera espacialmente separada 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 del principio activo utilizado y éstos pueden presentarse en la forma de dosificación 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 sales o solvatos.

Como antagonistas se utilizan preferiblemente sustancias seleccionadas del 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 base, sal o solvato. Preferentemente, si se prevé la incorporación con el componente (c), los antagonistas correspondientes se utilizan en una cantidad de al menos 1 mg, en particular en una cantidad de 3 a 100 mg, con especial preferencia de 5 a 50 mg por forma de administración, es decir, por unidad de dosis.

Preferiblemente, la forma de dosificación según la invención incluye el componente antagonista en la dosis terapéutica usual conocida por el experto, en particular en una cantidad por unidad de dosis que dobla a triplica la dosificación habitual.

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

El experto conoce los eméticos adecuados para evitar adicionalmente el abuso de la forma de dosificación según la invención y éstos pueden incluirse en ésta 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 sales o solvatos.

- 5 Para la forma de dosificación según la invención se tienen en cuenta especialmente eméticos basados en una o más sustancias de *Ipecacuanhae radix* (raíz de ipecacuana), preferiblemente en la sustancia emetina, tal como se describe en "Pharmazeutische Biologie - Orogen und ihre Inhaltsstoffe" del Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2a edición revisada, editorial Gustav Fischer, Stuttgart, New York 1982.

Preferentemente, la forma de dosificación según la invención puede incluir como componente (d) el emético emetina, en especial 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.

- 10 Asimismo, como emético puede utilizarse preferiblemente apomorfina como protección adicional frente al abuso, en especial 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.

- 15 Cuando la forma de dosificación según la invención contiene el componente (e) como adyuvante adicional para evitar el abuso, entonces usando un colorante de este tipo, en particular 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 conducir a disuadir al potencial abusador. También el abuso vía oral, que se realiza normalmente mediante extracción acuosa del principio activo, puede evitarse con esta coloración. Colorantes adecuados, así como las cantidades requeridas para el efecto disuasorio necesario deben tomarse del documento WO 03/015531.

- 20 Cuando la forma de dosificación según la invención contiene como adyuvante adicional que evita el abuso el componente (f), entonces con esta adición de al menos una sustancia amarga, empeorando el sabor de la forma farmacéutica que aparece con ella, se evita adicionalmente el abuso vía oral y/o nasal.

- 25 Sustancias amargas adecuadas, así como las cantidades eficaces para su uso, deben tomarse del documento US-2003/0064099. Preferiblemente, como sustancias amargas son adecuados aceites aromáticos, preferiblemente esencia de menta, esencia de eucalipto, esencia de almendra amarga, mentol, aromas frutales, en especial sustancias aromáticas de limón, naranja, lima, pomelo o sus mezclas, y/o benzoato de denatonio (Bitrex®). Con particular preferencia se emplea benzoato de denatonio.

- 30 Para garantizar una administración única diaria, la forma de dosificación según la invención incluye el principio activo, al menos en parte, en forma de liberación sostenida, de modo que la liberación sostenida del principio activo puede conseguirse con ayuda de los materiales y procedimientos habituales conocidos del experto, por ejemplo mediante integración del principio activo en una matriz de liberación sostenida o mediante la aplicación de uno o más revestimientos de liberación sostenida. La liberación del principio activo debe controlarse de manera que las condiciones anteriormente mencionadas se cumplan en cada caso, por ejemplo, que en el caso de una aplicación correcta de la forma de dosificación, el principio activo se libere de manera prácticamente completa antes de que el
35 componente (c) y/o (d) opcionalmente presentes puedan desarrollar un efecto perjudicial. Especialmente, la liberación del principio activo debe garantizar un efecto analgésico durante al menos 24 horas.

Cuando la liberación del principio activo a partir de la forma de dosificación según la invención se controla con ayuda de al menos un revestimiento de liberación sostenida, éste puede estar compuesto de los materiales habituales conocidos por el experto.

- 40 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 un alcohol graso o en una mezcla de al menos dos de los componentes mencionados.

- 45 Para la producción de un recubrimiento de liberación sostenida, como polímeros insolubles en agua se utiliza preferentemente poli(met)acrilato, en especial poli(alquil(C₁₋₄)-(met)acrilato), poli(dialquil(C₁₋₄)-aminoalquil(C₁₋₄)-(met)acrilato) y/o sus copolímeros, en particular copolímeros de acrilato de etilo y metacrilato de metilo con una relación monomérica molar 2:1 (Eudragit NE30D®), copolímeros de acrilato de etilo, metacrilato de metilo y cloruro de metilmetacrilato de trimetilamonio en una relación molar 1:2:0,1 (Eudragit RS®), copolímeros de acrilato de etilo, metacrilato de metilo y cloruro de metilmetacrilato de trimetilamonio en una relación molar 1:2:0,2 (Eudragit RL®) o
50 una mezcla de al menos dos de estos copolímeros mencionados. Estos materiales de revestimiento pueden obtenerse en el mercado como dispersiones de látex acuosas al 30% en peso, como Eudragit RS30D®, Eudragit NE30D® o Eudragit RL30D® y también se utilizan como tales como material de recubrimiento.

- 55 Igualmente, como polímeros insolubles en agua para la producción de un recubrimiento de liberación sostenida para las formas de dosificación según la invención puede utilizarse preferiblemente poli(acetato de vinilo), opcionalmente en combinación con otros adyuvantes. Éstos pueden obtenerse en el mercado como dispersión acuosa que contiene

un 27% en peso de poli(acetato de vinilo), un 2,5% en peso de povidona y un 0,3% en peso de laurilsulfato de sodio (Kollicoat SR 30 D ®).

5 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 recubrimientos 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®).

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

15 Plastificantes adecuados son, por ejemplo, diésteres lipófilos de ácidos dicarboxílicos alifáticos o aromáticos C₆-C₄₀ y alcoholes alifáticos C₁-C₈, 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 acetiltrietilo, polietilenglicoles, propilenglicol, ésteres de glicerina, por ejemplo triacetina, Myvacet® (mono y diglicéridos acetilados, C₂₃H₄₄O₅ o C₂₅H₄₇O₇), 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® contienen citrato de trietilo.

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

25 Además, el recubrimiento de liberación sostenida puede presentar 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®.

30 El perfil de liberación del principio activo puede ajustarse además mediante las posibilidades habituales conocidas del experto, por ejemplo mediante el grosor del recubrimiento o usando otros adyuvantes como constituyentes del mismo. Adyuvantes adecuados son, por ejemplo, formadores de poros hidrófilos o dependientes del pH, por ejemplo 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.

35 Para la liberación del principio activo a utilizar, las formas de dosificación según la invención pueden presentar adicionalmente también un recubrimiento resistente a los jugos gástricos que se disuelve en función del pH. Mediante este recubrimiento puede conseguirse que las formas de dosificación según la invención atraviesen el tracto gástrico de manera no disuelta y el principio activo se libere sólo en el tracto intestinal.

40 El recubrimiento resistente a los jugos gástricos se basa preferiblemente en copolímeros de ácido metacrílico/metacrilato de alquilo, en especial metacrilato de metilo como copolímero de ácido metacrílico o metacrilato de etileno con una relación molar de los monómeros respectivos de 1:1 a 1:2, como Eudragit L®, Eudragit S®, Eudragit L30D-55®.

45 El recubrimiento de liberación sostenida puede aplicarse según los procedimientos habituales conocidos del experto, por ejemplo por pulverización de disoluciones, dispersiones o suspensiones, procedimientos de fusión o procedimientos 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 como acetona, ésteres, por ejemplo acetato de etilo, en especial alcoholes y cetonas. Los procedimientos de recubrimiento son conocidos del estado de la técnica, por ejemplo de H. Sucker, editorial Georg Thieme, 1991, páginas 347 y siguientes.

50 Cuando la forma de dosificación según la invención se presenta en forma multiparticulada, el recubrimiento de liberación sostenida se aplica preferiblemente de manera que las formas multiparticuladas que contienen el principio activo se recubran tras su preparación con ayuda del procedimiento de lecho fluidizado con los polímeros correspondientes y opcionalmente otros adyuvantes a partir de medios acuosos y/u orgánicos, preferiblemente medios acuosos, y se seque el recubrimiento, preferiblemente de manera simultánea, a las temperaturas habituales de lecho fluidizado.

55 Preferiblemente, el secado de un recubrimiento a base de poli(met)acrilato tiene lugar a temperaturas en el intervalo

de 30 a 50°C, en particular de 35 a 45°C. Para recubrimientos basados en celulosa, por ejemplo de etilcelulosa, el secado tiene lugar preferiblemente a una temperatura en el intervalo de 50 a 80°C, en particular de 55 a 65°C. Cuando sea necesario, tras el secado puede atemperarse para obtener un perfil de liberación estable.

5 La liberación sostenida del principio activo desde la forma de dosificación según la invención puede conseguirse también integrando el principio activo en una matriz de liberación sostenida.

Como materiales de matriz de liberación sostenida pueden emplearse preferiblemente polímeros hidrófilos fisiológicamente compatibles, en especial éteres de celulosa, ésteres de celulosa y/o resinas acrílicas. Con particular preferencia se utiliza etilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, ácido poli(met)acrílico y/o sus derivados, como sus sales, amidas o ésteres.

10 Cuando se emplean compuestos hidrófobos como matriz de liberación sostenida, pueden utilizarse polímeros hidrófobos, ceras, grasas, ácidos grasos de cadena larga, alcoholes grasos o ésteres o éteres correspondientes o sus mezclas. Como compuestos hidrófobos se utilizan en particular mono o diglicéridos de ácidos grasos C₁₂-C₃₀ y/o alcoholes grasos C₁₂-C₃₀ y/o ceras o sus mezclas.

También es posible utilizar mezclas de los materiales de matriz hidrófilos o hidrófobos anteriormente mencionados.

15 Preferiblemente, el componente (b) como agente de aumento de la viscosidad también puede servir como material de matriz de liberación sostenida 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 sostenida adicionales.

20 El experto conoce los compuestos de liberación sostenida correspondientes y los procedimientos para retardar la liberación de las formas de dosificación según la invención, así como para la aplicación de recubrimientos 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.

25 Las formas de dosificación según la invención sin adecuadas para la administración oral, vaginal o rectal, preferiblemente oral, una vez al día, a humanos y animales.

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

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 sistema terapéutico oral osmótico (OROS, "Oral Release Osmotic System"), preferiblemente cuando al menos incluye todavía otro componente (a) - (f) que impide el abuso.

35

La forma de dosificación sólida protegida frente al abuso según la invención se prepara preferiblemente mezclando los componentes (A), (C) y opcionalmente (D), opcionalmente al menos uno de los componentes (a) - (f) adicionales que impiden el abuso y opcionalmente los otros adyuvantes (B), como preferiblemente los 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(s) mezcla(s) resultante(s) se moldea(n) bajo la acción de una fuerza, opcionalmente tras granulación, para obtener la forma de dosificación con la adición de calor previa o simultáneamente.

40

La granulación puede llevarse a cabo según un procedimiento de fusión o granulación en húmedo.

45 Esta(s) mezcla(s) de los componentes de la forma de dosificación según la invención puede(n) realizarse en los aparatos de mezclado conocidos del experto. El aparato de mezclado puede ser, por ejemplo, una mezcladora de rodillos, con agitación, mezcladora-cortadora o mezcladora forzada.

La(s) mezcla(s) resultante(s) se moldea(n), preferiblemente de manera directa, bajo la acción de una fuerza para obtener 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 obtener 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 hasta la temperatura de ablandamiento del polímero (C) y al mismo tiempo se prensa. En caso de una compresión directa con acción de calor previa, el producto a prensar se

50

calienta directamente antes de la compresión hasta al menos la temperatura de ablandamiento del componente (C) y a continuación se prensa.

5 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 matriz de liberación sostenida, también puede(n) ser granulados en primer lugar y a continuación ser moldeados bajo la acción de una fuerza para obtener 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 sales (A) farmacéuticamente aceptables, así como opcionalmente adyuvantes (B) fisiológicamente compatibles, los componentes (a) a (f) y opcionalmente los compuestos de matriz de liberación sostenida y al menos un polímero (C) 10 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 de o durante un calentamiento hasta al menos el punto de ablandamiento del componente (C) mantenerlo bajo la acción de una fuerza hasta que los productos moldeados tengan una resistencia a la rotura de al menos 500 N, preferiblemente de al menos 750 N, opcionalmente dotar de un recubrimiento, opcionalmente de una cubierta de liberación sostenida y opcionalmente mezclar 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 mediante la utilización de antioxidantes se puede renunciar opcionalmente al mantenimiento de una atmósfera inerte durante el proceso de preparación.

20 Aparte 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 es la divulgada en la solicitud de patente internacional PCT/EP2005/004225.

25 Cuando los componentes (c) y/o (d) y/o (f) están presentes en la forma de dosificación según la invención, debe tenerse en cuenta que estén formulados de tal manera o dosificados en cantidades tan pequeñas que, en caso de administración correcta, no puedan desarrollar prácticamente ningún efecto perjudicial para el paciente o para la eficacia del principio activo.

30 Cuando la forma de dosificación según la invención contiene el componente (d) y/o (f), la dosificación se elige de manera que, en caso de una administración oral correcta, no se produce 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 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 administración oral correcta.

35 Además de la práctica imposibilidad de pulverizar la forma de dosificación según la invención, cuando para protegerla se dispone que contenga los componentes (c) y/o (d) y/o (f), éstos deberían utilizarse en una dosificación tan alta que, en caso de una administración abusiva, desencadenen un efecto negativo intenso al potencial abusador. Esto se consigue preferiblemente separando espacialmente al menos el principio activo a utilizar y los componentes (c) y/o (d) y/o (f), de modo que preferiblemente el principio activo se encuentra 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 caso de una administración correcta, y el resto de los componentes de la formulación, especialmente los componentes (C) y opcionalmente (D), sean idénticos.

40 Cuando 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).

45 En caso de una separación espacial en subunidad(es) (X) y subunidad(es) (Y) y con independencia de la disposición de estas subunidades en la forma de dosificación, la subunidad (X) contiene el principio activo en forma de liberación sostenida de modo que está garantizada una administración única diaria con una liberación controlada.

50 Subunidades en el sentido de la presente invención son formulaciones sólidas que contienen en cada caso, además de los adyuvantes habituales conocidos para el experto, el principio activo, al menos un polímero (C), opcionalmente una cera (D) y opcionalmente al menos uno de los componentes (a) y/o (b) y/o (e) opcionalmente presentes o bien 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 procedimiento anteriormente indicado.

55 Una ventaja esencial de la formulación separada del principio activo a utilizar 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 administración, los componentes (c) y/o (d) y/o (f) prácticamente no se liberan durante la toma y/o en el organismo o se liberan en

cantidades tan pequeñas que no desarrollan ningún efecto perjudicial para el paciente o para el resultado del tratamiento o que durante el paso a través del organismo del paciente se liberan en aquellos lugares de liberación donde no se da una absorción suficiente para producir un efecto.

5 Preferiblemente, en caso de una administración correcta de la forma de dosificación, los componentes (c) y/o (d) y/o (f) prácticamente no se liberan en el organismo del paciente o el paciente no los percibe.

10 El experto entenderá que estas condiciones mencionadas pueden variar en función de los componentes (c), (d) y/o (f) utilizados, así como de la formulación de las subunidades o bien de la forma de dosificación. La formulación óptima para la respectiva forma de dosificación puede determinarse mediante ensayos preliminares sencillos. Es decisivo que las subunidades respectivas contengan el polímero (C) y opcionalmente (D) y se formulen de la manera indicada.

15 Si el potencial abusador consigue, contra todo pronóstico, triturar una forma farmacéutica de este tipo 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 abusar del principio activo, además del principio activo se obtienen también los respectivos componentes (c) y/o (e) y/o (f) y/o (d) en una forma en la que no pueden separarse fácilmente del principio activo, de modo que durante la administración de la forma manipulada, especialmente vía oral y/o parenteral, desarrolla su efecto ya durante la toma y/o en el organismo y produce adicionalmente un efecto negativo correspondiente a los componentes (c) y/o (d) y/o (f) en el abusador o lo disuade de intentar extraer el principio activo por la coloración, impidiendo así el abuso de la forma de dosificación.

20 La formulación de una forma de dosificación según la invención donde existe una separación espacial entre el principio activo y los componentes (c), (d) y/o (e), preferiblemente mediante formulación en diferentes subunidades, puede realizarse de diversas maneras conocidas en la técnica, pudiendo encontrarse las subunidades correspondientes en la forma farmacéutica según la invención, 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) por un lado y para la liberación del principio activo, concretamente una liberación controlada para una administración única diaria, por otro lado.

30 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 farmacéutica frente al abuso, ni a la liberación del principio activo durante 24 horas para el tipo de formulación en caso de administración correcta, y el polímero (C) se formule de manera conjunta y la formulación se lleve a cabo según el procedimiento anteriormente indicado.

35 En una forma de realización preferente de la forma de dosificación según la invención, las subunidades (X) e (Y) se encuentran en forma multiparticulada, preferentemente en microcomprimidos, microcápsulas, microgránulos, granulados, esferas, perlas o gránulos (pellets), y eligiendo la misma forma, es decir configuración, tanto para la subunidad (X) como la (Y), para que no sea posible una separación de las subunidades (X) de las (Y) mediante selección mecánica. Preferiblemente, las formas multiparticuladas tienen un tamaño en el intervalo de 0,1 a 3 mm, preferiblemente de 0,5 a 2 mm.

40 Preferiblemente las subunidades (X) e (Y) en forma multiparticulada también pueden ser introducidas en una cápsula o ser prensadas para obtener un comprimido, de modo que las formulaciones finales respectivas se lleven a cabo de tal modo que las subunidades (X) e (Y) también se mantengan intactas en la forma de dosificación resultante.

45 Las subunidades (X) y/o (Y) multiparticuladas respectivas con idéntica conformación tampoco deberían distinguirse visualmente entre sí, para que el potencial abusador no pueda separarlas mediante simple selección. Esto puede garantizarse por ejemplo aplicando recubrimientos idénticos que, además de esta función de igualación, pueden ejercer también otras funciones, por ejemplo la liberación sostenida del principio activo o un acabado resistente a los jugos gástricos y/o un 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.

50 Para ello, preferiblemente las subunidades (X) e (Y) en forma de capas de la forma de dosificación según la invención están dispuestas 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, de modo que, además de las series de capas (X)-(Y) o (X)-(Y)-(X) preferentes, también entra en consideración cualquier otra serie de capas, opcionalmente en combinación con capas que contienen los componentes (a) y/o (b).

55 Es igualmente preferente una forma de dosificación según la invención donde la subunidad (Y) constituye un núcleo

- que esta recubierto completamente por la subunidad (X) de liberación sostenida, pudiendo estar presente entre estas capas una capa de separación (Z). Una estructura correspondiente es adecuada preferiblemente también para las formas multiparticuladas anteriormente 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.
- 5
- En otra forma de realización preferente de la forma de dosificación según la invención, la subunidad (X) constituye un núcleo que esta recubierto por la subunidad (Y), de modo que esta última presente al menos un conducto que conduce desde el núcleo hasta la superficie de la forma farmacéutica.
- 10
- 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 la separación espacial de la subunidad (X) de (Y).
- 15
- Cuando la forma de dosificación según la invención presenta las subunidades (X) e (Y) en forma de capa, así como una capa de separación (Z) opcionalmente presente, en, al menos parcialmente, una disposición vertical u horizontal, está presente preferiblemente en forma de comprimido, de un producto de coextrusión o de un producto de laminación.
- 20
- 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.
- 25
- 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) 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 equipadas con un recubrimiento (E) semipermeable, que es permeable para un medio de liberación, es decir, normalmente un líquido fisiológico, y esencialmente impermeable 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.
- 30
- El experto conoce formas farmacéuticas correspondientes, por ejemplo con la denominación de sistema terapéutico oral osmótico (OROS), así como los materiales y procedimientos adecuados para su producción, entre otros, de los documentos US 4.612.008, US 4.765.989 Y US 4.783.337.
- 35
- Del estado de la técnica, el experto también conoce formas farmacéuticas osmóticas que contiene opioides analgésico 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.
- 40
- En otra forma de realización preferente, la subunidad (X) de la forma de dosificación según la invención tiene forma de un comprimido cuya banda lateral y opcionalmente una de las caras esta cubierta con una capa barrera (Z') que contiene el componente (c) y/o (d) y/o (f).
- 45
- 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) y/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 según la invención, del tipo de aplicación, así como en función del principio activo presente, 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 24 horas. El experto conoce los materiales que dotan de las propiedades requeridas en cada caso.
- 50
- Cuando la liberación del componente (c) y/o (d) y/o (f) a partir de la subunidad (Y) de la forma de dosificación según la invención se impide con ayuda de 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) y opcionalmente el componente (D) 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) a partir de la subunidad (Y).
- Para ello, pueden utilizarse preferiblemente los materiales enumerados a continuación, que también son adecuados para la formación de la capa barrera.

5 Materiales preferentes son aquellos que se seleccionan del grupo que comprende alquilcelulosas, hidroxialquilcelulosas, glucanos, escleroglucanos, mananos, xantanos, copolímeros de poli[bis(p-carboxifenoxi)propano y ácido sebácico], preferiblemente en una relación molar 20:80 (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, poli(alcoholes vinílicos), poli(vinil éter), poli(éster vinílico), polivinilos halogenados, poliglicólicos, polisiloxanos, así como poliuretanos y sus copolímeros o mezclas.

10 Materiales especialmente adecuados pueden seleccionarse del 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-butirato de celulosa, acetato-ftalato de celulosa, carboximetilcelulosa, triacetato de celulosa, sulfato de celulosa-sodio, metacrilato de polimetilo, metacrilato de polietilo, metacrilato de polibutilo, metacrilato de poliisobutilo, metacrilato de polihexilo, metacrilato de poliisododecilo, metacrilato de polioctadecilo, 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.

20 Copolímeros especialmente adecuados pueden seleccionarse del 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 monoetil éster de ácido maleico, copolímeros de metil vinil éter y anhídrido maleico, así como copolímeros de alcohol vinílico y acetato de vinilo.

25 Otros materiales adecuados para formular la capa barrera son almidones, policaprolactona rellena (W098/20073), poliéster amidas alifáticas (DE 19 753 534 A1, DE 19 800 698 A1, EP o 820 698 A1), poliéster uretanos alifáticos y aromáticos (DE 15 19822979), polihidroxialcanoatos, especialmente polihidroxi butirato, polihidroxivalerato, caseína (DE 4 309 528), polilactidas y copolilactidas (EP 0 980 894 A1).

30 Opcionalmente, los materiales anteriormente mencionados pueden mezclarse con otros adyuvantes habituales conocidos del experto, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en monoestearato de glicerilo, derivados de triglicéridos semi-sintéticos, glicéridos semi-sintéticos, aceite de ricino hidrogenado, palmito-estearato 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 sus derivados.

35 Cuando 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 comprenderá que también puede controlarse la liberación del principio activo y/o del componente (c) y/o (d) a partir de la subunidad respectiva mediante el grosor de la capa de separación.

La forma de dosificación según la invención muestra una liberación controlada del principio activo durante al menos 24 horas y se adecua así para la administración una vez al día.

Método para determinar la resistencia a la rotura

40 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. Con estos 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. utilizando el equipo descrito 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 Fmax 2,5 kN, con un curso transversal de 1150 mm como máximo, que se ajusta a través de una conformación con ayuda de una columna y un husillo, una zona de trabajo libre hacia atrás 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 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 50 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 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. D09 para la máquina de ensayo, con el número de pedido BTC-LC 0050N. P01 para el registrador de fuerzas, con el número de pedido BO 70000 S06 para sistema de centrado.

55 La Figura 1 muestra la medición de la resistencia a la rotura de un comprimido, en particular el 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 de dos partes, las cuales están unidas ambas a la placa de presión superior o bien inferior tras el ajuste de la distancia (5) necesaria para colocar y centrar el comprimido a analizar (no está representado). Para el ajuste de la distancia (5) pueden moverse los sistemas de sujeción de dos partes cada uno sobre la placa de presión sobre la que están insertados horizontalmente hacia fuera o hacia dentro.

- 5 También se clasifican como resistentes a la rotura para una determinada fuerza, aquellos comprimidos en los que no puede observarse rotura alguna, pero en los que dado el caso se produjo 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 distintas a los comprimidos.

- 10 A continuación se ilustra la invención por medio de ejemplos. Estos ejemplos son solamente ilustrativos y no limitan la enseñanza general de la invención.

Ejemplo 1: Producción de un comprimido que contiene (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2metilpropil)fenol protegido frente al abuso

- 15 Las cantidades indicadas en la Tabla 1 de clorhidrato del principio activo, 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 con un diámetro de 13 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
Principio activo-HCl	200,0 mg	60,0 g
Poli(óxido de etileno), NF, PM 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	360,0 mg	138,0 g
Hipromelosa 100 000 mPos (Metholose 90 SH 100 000)	40,0 mg	12,0 g
Peso total	600,0 mg	210,0 g

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

Liberación in vitro a partir de los comprimidos producidos

- 25 La liberación *in vitro* de clorhidrato del principio activo a partir de los comprimidos producidos se determina 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 determina espectro-
30 fotométricamente la cantidad de clorhidrato del principio activo liberado en cada caso en el medio de disolución en un momento determinado. La cantidad porcentual liberada, con respecto a la cantidad total de clorhidrato del principio activo, en un momento determinado se representa en la Tabla 2.

Tabla 2

Tiempo, min.	Cantidades liberadas, % en peso
30	12
240	42
480	65
720	80
1080	94
1440	99

REIVINDICACIONES

- 5 1. Forma de dosificación oral protegida frente al abuso con una resistencia a la rotura de al menos 500 N y con una liberación controlada de (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1etil-2-metilpropil)fenol para una administración única diaria, caracterizada porque comprende el principio activo y/o al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables o el correspondiente éster, éter y/o amida (A), al menos un polímero (C) sintético y/o natural, opcionalmente al menos un material de matriz de liberación sostenida y/u opcionalmente al menos un revestimiento de liberación retardada, al menos otro adyuvante (B) fisiológicamente compatible, y opcionalmente al menos una cera (D).
- 10
- 15 2. Forma de dosificación según la reivindicación 1, caracterizada porque como sal está presente el clorhidrato, sulfato, bromhidrato, sacarinato, la sal de los ácidos metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico o aspártico y el principio activo.
- 20 3. Forma de dosificación según la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque como sal está presente el clorhidrato del principio activo.
- 25 4. Forma de dosificación según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque están presentes los correspondientes estereoisómeros del principio activo.
- 30 5. Forma de dosificación según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque está en forma de comprimido.
- 35 6. Forma de dosificación según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque está presente en forma multiparticulada, preferiblemente en forma de microcomprimidos, microgránulos, granulados, esferas, perlas o gránulos o pellets, opcionalmente prensada para obtener comprimidos o introducida en cápsulas.
- 40 7. Forma de dosificación según una de las reivindicaciones 1 a 6, 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 representantes de las citadas clases de polímeros o polímeros.
- 45 8. Forma de dosificación según la reivindicación 7, caracterizada porque el óxido de polialquileno es óxido de polimetileno, óxido de polietileno y/o óxido de polipropileno.
- 50 9. Forma de dosificación según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque como polímero (C) está presente un óxido de polietileno de alto peso molecular.
- 55 10. Forma de dosificación según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque el polímero (C) es un polímero soluble en agua o expansible en agua.
- 60 11. Forma de dosificación según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada porque el óxido de polietileno (C) tiene un peso molecular de al menos 0,5 millones.
- 65 12. Forma de dosificación según la reivindicación 11, caracterizada porque el peso molecular del óxido de polietileno (C) es de al menos 1 millón.
13. Forma de dosificación según la reivindicación 11, caracterizada porque el peso molecular del óxido de polietileno (C) es de 1-15 millones.
14. Forma de dosificación según una de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizada porque el componente polímero (C) se utiliza en una cantidad de al menos un 20% en peso, preferiblemente en una cantidad del 35 al 99,9% en peso, en particular en una cantidad de al menos el 50% en peso, muy en particular de al menos el 60% en peso, con respecto al peso total de la forma de dosificación.
15. Forma de dosificación según una de las reivindicaciones 1 a 14, 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.
16. Forma de dosificación según la reivindicación 15, caracterizada porque la cera (D) es cera de carnauba o cera de abeja.
17. Forma de dosificación según una de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizada porque el(los) componente(s) (C) y opcionalmente (D) está(n) presente(s) en tales cantidades que la forma tiene una resistencia a la rotura de al menos 500 N.

18. Forma de dosificación según una de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizada porque el principio activo está presente en una matriz de liberación sostenida.
- 5 19. Forma de dosificación según la reivindicación 18, caracterizada porque el componente (C) y/o el componente (D) también sirve como componente de matriz de liberación sostenida.
20. Forma de dosificación según una de las reivindicaciones 1 a 19, caracterizada porque al menos un adyuvante (B) sirve como material para la matriz de liberación sostenida.
- 10 21. Forma de dosificación según una de las reivindicaciones 1 a 20, caracterizada porque presenta un recubrimiento, preferiblemente un recubrimiento de liberación sostenida y/o que enmascara el sabor.
- 15 22. Forma de dosificación según una de las reivindicaciones 1 a 21, caracterizada porque comprende como adyuvante (B) al menos uno de los siguientes componentes (a)-(f) que previenen del 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 obtenido a partir de la forma, forma un gel que preferiblemente al introducirlo en otra cantidad de un líquido acuoso, sigue siendo distinguible visualmente,
20 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.
- 25 23. Forma de dosificación según la reivindicación 22, caracterizada porque el agente irritante según el componente (a) provoca escozor, picor, estornudos, un aumento de la secreción o una combinación de al menos dos de estas irritaciones.
- 30 24. Forma de dosificación según la reivindicación 22 o 23, caracterizada porque el agente irritante según el componente (a) se basa en una o varias sustancias de al menos sustancia picante.
- 35 25. Forma de dosificación según la reivindicación 24, caracterizada porque la sustancia picante es al menos una seleccionada del grupo que consiste en *Alliisativi Bulbus*, *Asari Rhizome* o *Herba*, *Calami Rhizome*, *Capsici fructus* (pimiento picante), *Capsici fructus acer* (pimienta de cayena), *Curcumae longae Rhizoma*, *Curcumae xanthorrhizae Rhizome*, *Galangae Rhizome*, *Myristicae Semen*, *Piperis nigrum fructus* (pimienta), *Sinapis alba* (*Erucae*) *Semen*, *Sinapis nigri Semen*, *Zedoariae Rhizoma* y *Zingiberis Rhizoma*, en particular al menos una seleccionada del grupo que consiste en *Capsici fructus* (pimiento picante), *Capsici Fructus acer* (pimienta de cayena) y *Piperis nigri fructus* (pimienta).
- 40 26. Forma de dosificación según la reivindicación 24 o 25, caracterizada porque el principio activo de la sustancia picante está presente como un compuesto de o-metoxi(metil)fenol, un compuesto amidas de ácido, es un aceite de mostaza o un compuesto de sulfuro o se deriva de uno de tales compuestos.
- 45 27. Forma de dosificación según una de las reivindicaciones 24 a 26, caracterizada porque la sustancia picante es al menos una seleccionada del grupo que comprende miristicina, elemicina, isoeugenol, beta-asarona, safrol, gingerales, 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 metilmercapto-mostaza o aceite de metilsulfonil-mostaza, o un compuesto derivado de estas sustancias.
- 50 28. Forma de dosificación según una de las reivindicaciones 22 a 27, caracterizada porque el componente (b) es al menos un agente de aumento de la viscosidad seleccionado del grupo que comprende celulosa microcristalina con el 11% por peso de carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa sódica, ácido poliacrílico, harina de semilla de algarroba, pectinas de cítrico o manzana, 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.
- 55 29. Forma de dosificación según una de las reivindicaciones 22 a 28, caracterizada porque el componente (c) es al menos un antagonista opioide.
- 60 30. Forma de dosificación según una de las reivindicaciones 22 a 29, caracterizada porque el emético según el componente (d) se basa en una o varias sustancias de *Ipecacuanhae radix* (raíz de ipecacuana), preferiblemente en el ingrediente emetina y/o es apomorfina.
- 65

31. Forma de dosificación según una de las reivindicaciones 22 a 30, caracterizada porque el componente (e) es al menos un colorante fisiológicamente compatible.
- 5 32. Forma de dosificación según una de las reivindicaciones 22 a 31, caracterizada porque el componente (f) es al menos una sustancia amarga seleccionada del 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 sus mezclas, y mezclas de los mismos de al menos dos componentes, benzoato de denatonio y mezclas de al menos dos componentes.
- 10 33. Forma de dosificación según una de las reivindicaciones 22 a 32, 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 bien durante la toma desde de la subunidad (Y) en caso de una administración correcta.
- 15 34. Método para la producción de una forma de dosificación según una de las reivindicaciones 1 a 33, caracterizado porque
(1) se mezclan los componentes (A), (C), opcionalmente (B) y opcionalmente (D) y opcionalmente compuestos de matriz de liberación sostenida, mezclando los componentes (a) a (f) opcionalmente presentes, en caso necesario, 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 una granulación para obtener la forma farmacéutica y opcionalmente se dota de un recubrimiento de liberación sostenida.
- 20 35. Método según la reivindicación 34, caracterizado porque la granulación se lleva a cabo según un procedimiento de fusión.
- 25 36. Método según la reivindicación 34, caracterizado porque la granulación se lleva a cabo según una granulación en húmedo.
- 30 37. Método para la producción de una forma de dosificación según una de las reivindicaciones 1 a 33, caracterizado porque
(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 obtener productos moldeados,
(2) opcionalmente se individualizan los productos moldeados obtenidos y opcionalmente se separan respectivamente por tamaños y
(3) los productos moldeados se dejan bajo la acción de una fuerza, después de o durante un calentamiento hasta al menos el punto de ablandamiento del componente (C), hasta que los productos moldeados presenten una resistencia a la rotura de al menos 500 N,
(4) opcionalmente se dotan de un recubrimiento, preferiblemente un recubrimiento de liberación sostenida y/o que enmascara el sabor y opcionalmente se mezclan de nuevo todos los productos moldeados.
- 35 40 45 38. Forma de dosificación que se puede obtener mediante el procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 34 a 37.

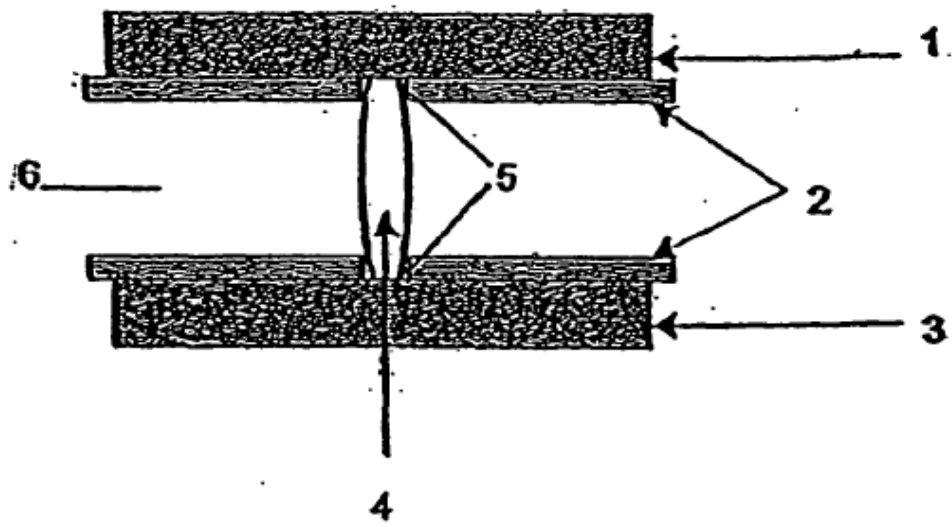


FIG. 1