

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 636 903**

⑮ Int. Cl.:

A61K 31/137 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.03.2008 PCT/EP2008/001672**

⑰ Fecha y número de publicación internacional: **12.09.2008 WO08107149**

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.03.2008 E 08716192 (3)**

⑯ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.05.2017 EP 2131830**

⑮ Título: **Forma farmacéutica con mayor dificultad para el uso indebido**

⑯ Prioridad:

07.03.2007 DE 102007011485

⑮ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.10.2017

⑯ Titular/es:

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

⑯ Inventor/es:

**ARKENAU-MARIC, ELISABETH;
BARTHOLOMÄUS, JOHANNES;
ZIEGLER, IRIS y
HAUPTS, MARCEL**

⑯ Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 636 903 T3

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

DESCRIPCIÓN

Forma farmacéutica con mayor dificultad para el uso indebido

La presente publicación se refiere a una forma farmacéutica multiparticulada con mayor dificultad para el uso indebido que contiene, además de uno o más principios activos de posible uso indebido (A), eventualmente al

5 menos un auxiliar (B) fisiológicamente compatible, como mínimo un polímero sintético o natural (C), eventualmente como mínimo una cera (D) y como mínimo un disgregante (E), donde las diferentes partículas de la forma farmacéutica tienen una resistencia a la rotura mínima de 500 N y una liberación del principio activo de como mínimo un 75% después de 45 minutos, así como a un procedimiento para la preparación de dicha forma farmacéutica.

10 Múltiples principios activos farmacéuticos tienen, además de una excelente eficacia en su campo de aplicación correspondiente, también un potencial de uso indebido, es decir pueden ser utilizados por alguien de forma indebida para conseguir efectos que no corresponden a su finalidad.

Así, por ejemplo, los opiáceos, que tienen una eficacia excelente para luchar contra dolores fuertes a muy fuertes, con frecuencia son utilizados de modo indebido para producir estados eufóricos, embriagadores.

15 Particularmente se hace un uso indebido correspondiente de principios activos de efectos psicotrópicos.

Con el fin de poder hacer un uso indebido, los abusadores desmenuzan las correspondientes formas del fármaco, como pueden ser pastillas o cápsulas, por ejemplo con un mortero, extraen el principio activo del polvo así obtenido con ayuda de un líquido, preferiblemente acuoso, y la solución resultante se administra de forma parenteral, en particular intravenosa, en su caso después de filtrarla con un algodón o celulosa. Además, 20 en estas formas farmacéuticas se produce, frente a otra aplicación de uso indebido, una liberación acelerada del principio activo con el resultado deseado del abusador, es decir el "subidón". Este "subidón" o estos estados eufóricos, embriagadores, también se alcanzan si se aplica el polvo del fármaco por la nariz, es decir por inhalación.

25 Para evitar la posibilidad de este uso indebido, en el documento US-A4.070.494 se propone añadir un agente hinchable a la forma farmacéutica. Éste se hincha al añadir agua en la extracción del principio activo y resulta en una cantidad muy reducida de principio activo en el filtrado separado del gel.

Un enfoque correspondiente para impedir un uso parenteral indebido también es la base de la pastilla multicapa descrita en el documento WO 95/20947, pastilla que tiene un principio activo de potencial abuso y al menos un gelificante separados entre sí en capas diferentes.

30 Otro enfoque para evitar el uso parenteral indebido se describe en el documento WO 03/015531 A2. En este documento se describe una forma farmacéutica que contiene un opioide analgésico y un colorante como medio aversivo. El colorante que se libera con una manipulación inadmisible del fármaco debe impedir al abusador el uso de esta forma farmacéutica manipulada.

35 Otra posibilidad conocida para dificultar el uso indebido es añadir a la forma farmacéutica principios activos antagonistas, por ejemplo naloxona o naltraxona en el caso de opiáceos, o compuestos que produzcan reacciones fisiológicas de rechazo, por ejemplo Radix Ipecacuanha (raíz vomitiva).

40 También es conocido un sistema para impedir el uso indebido en el que, con los medios normalmente disponibles por el abusador, se dificulta la necesaria pulverización de la forma farmacéutica para su abuso. Del documento DE-A-103 36 400.5 se conocen formas farmacéuticas sólidas correspondientemente que contienen principios activos de potencial uso indebido, que garantizan el efecto terapéutico deseado con la aplicación correcta, de las cuales, sin embargo no se pueden extraer los principios activos en una forma adecuada para el abuso por simple pulverización.

45 El documento DE 10 2005 005 44 describe una forma farmacéutica que comprende una sustancia fisiológicamente efectiva de liberación retardada al menos parcial, eventualmente uno o varios excipientes fisiológicamente compatibles y un polímero sintético o natural, donde la forma farmacéutica tiene una resistencia a la rotura mínima de 400 N.

50 En el documento D 103 36 400 se describe una forma farmacéutica termoconformada asegurada contra el abuso y un procedimiento para su preparación, forma que contiene además de uno o varios principios activos de potencial uso indebido y, eventualmente, excipientes fisiológicamente compatibles, como mínimo un polímero sintético o natural con una resistencia a la rotura mínima de 500 N.

El documento EP 1 138321 se refiere a una forma farmacéutica con liberación retardada del principio activo y una gran estabilidad mecánica que contiene uno o más principios activos, una mezcla formulada de acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona, polímeros solubles en agua o aditivos lipofílicos de bajo peso molecular o de alto peso molecular, así como otros excipientes usuales, y se refiere también a su utilización y preparación.

5 La publicación DE 10 2004 032 051 describe un procedimiento para la producción de una forma farmacéutica sólida asegurada contra el abuso que contiene al menos un principio activo de potencial abuso y un polímero sintético o natural con una resistencia a la rotura ≥ 500 N, caracterizado porque se procesa una correspondiente mezcla con ayuda de una extrusora de rodillos planetarios mediante extrusión en fusión.

10 Estas formas farmacéuticas aseguradas contra el uso indebido se destacan por una liberación controlada, preferentemente retardada, del principio activo de potencial abuso. La rápida liberación del principio es necesaria para múltiples aplicaciones terapéuticas, por ejemplo para el tratamiento del dolor con ayuda de principios activos de potencial abuso.

15 El objetivo de la presente invención es, por tanto, proporcionar una forma farmacéutica que incluye un principio activo de potencial abuso, donde el uso indebido se vea al menos dificultado y que garantizara una liberación rápida y reproducible del principio activo de potencial abuso.

Este objetivo se alcanza proporcionando la forma farmacéutica multiparticulada según la invención con un potencial de abuso dificultado que contiene:

- como mínimo un principio activo de potencial abuso (A) de efectos psicotrópicos elegido del grupo de los opioides;
- 20 – como mínimo un polímero sintético o natural (C);
- en caso dado, al menos una cera natural, semisintética o sintética (D);
- como mínimo un disgregante (E) mezclado, al menos parcialmente, con las partículas de la forma farmacéutica;
- un excipiente adicional (B2) que no forma parte de las partículas, seleccionado del grupo de las cargas;
- 25 – en caso dado uno o varios otros excipientes (B) fisiológicamente compatibles,

30 donde las diferentes partículas de la forma farmacéutica tienen una resistencia a la rotura mínima de 500 N y una liberación del principio activo mínima del 75% después de 45 minutos, medidos según Pharm. Eur. en un agitador de paletas planas con "Sinker" (plomada), en 600 ml de una solución tampón acuosa de pH 1, 2 a 37°C y 75 revoluciones por minuto.

35 Debido a la utilización de polímeros con una resistencia mínima a la rotura de 500 N (medida según se indica en la solicitud) en cantidades tales que también las partículas de la forma farmacéutica según la invención tengan esta resistencia mínima a la rotura de 500 N, es posible impedir la pulverización de la forma farmacéutica con los medios usuales y, por tanto, dificultar considerablemente o impedir el siguiente uso indebido.

40 Concretamente, sin una trituración suficiente no es posible una aplicación parenteral, particularmente intravenosa, sin riesgo, ni una aplicación nasal de uso indebido, de modo que no se alcanzan los estados eufóricos, embriagadores conseguidos con la intensidad y la rapidez deseadas.

45 Por trituración se entiende según la invención la pulverización de la forma farmacéutica con los medios usuales disponibles normalmente para el abusador, por ejemplo un mortero con mano, un martillo, un mazo u otros medios usuales para pulverizar por la aplicación de una fuerza.

50 Así, las formas farmacéuticas multiparticuladas según la invención son adecuadas para evitar un uso parental y/o nasal indebido de los principios activos, preferentemente principios activos farmacéuticos, de potencial abuso y garantizan una liberación rápida, controlada, del principio debido a su composición según la invención. Éstas corresponden, por tanto, a las llamadas formas farmacéuticas IR (formas farmacéuticas de liberación inmediata), puesto que el perfil de liberación del principio activo cumple las correspondientes condiciones estándar. Preferentemente, las formas farmacéuticas multiparticuladas según la invención tienen una liberación del principio activo en el transcurso de 1 a 30 minutos.

55 El experto conoce los principios activos de potencial abuso, así como que la cantidad a utilizar de los mismos y los procedimientos para su preparación, principios activos que pueden existir como tales en la forma farmacéutica según la invención, en forma de sus derivados correspondientes, particularmente ésteres o éteres, o, en cada caso, en forma de compuestos correspondientes, fisiológicamente compatibles, en particular en forma de sus correspondientes sales o solvatos, como racematos o estereoisomeros. La forma farmacéutica multiparticulada según la invención es adecuada también para la administración de varios principios activos

farmacéuticos en una sola forma farmacéutica. La forma farmacéutica contiene preferentemente sólo un principio activo determinado de potencial abuso.

- 5 La forma farmacéutica de liberación rápida según la invención es adecuada para dificultar o impedir el uso indebido de al menos un principio activo de potencial abuso de efectos psicotrópicos seleccionado del grupo que comprende opioides, de preferencia del grupo que comprende tranquilizantes, benzodiazepina, barbitúricos, estimulantes y otras sustancias estupefacientes.
- 10 La forma farmacéutica según la invención es particularmente idónea para dificultar o impedir el abuso de un opioide, tranquilizante u otro estupefaciente seleccionado del grupo que comprende N-[1-[2-(4-etyl-5-oxo-2-tetrazolin-1-il)etyl]-4-metoximetil-4-piperidil]propionanilida (alfentanilo), ácido 5,5-dialilbarbitúrico (alobarbital), alilprodina, alfaprodina, 8-cloro-1-metil-6-fenil-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-benzodiazepina (alprazolam), 2-dietilaminopropiofenona (amfepramona), (±)-[α]-metilfenetilamina (anfetamina), 2-(α -metilfenetilamino)-2-fenilacetónitrilo (anfetaminilo), ácido 5-etyl-5-isopentilbarbitúrico (amobarbital), anileridina, apocodeína, ácido 5,5-dietilbarbitúrico (barbital), bencilmorfina, becitrámida, 7-bromo-5-(2-piridil)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (bromazepam), 2-bromo-4-(2-clorofenil)-9-metil-6*H*-tieno[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina (brotizolam), 17-ciclopropilmetyl-4,5 α -epoxi-7 α [(S)-1-hidroxi-1,2,2-trimetilpropil]-6-metoxi-6,14-*endo*-etanomorfinan-3-ol (buprenorfina), ácido 5-butil-5-etylbarbitúrico (butobarbital), butorfanol, (7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-2-oxo-5-fenil-2*H*-1,4-benzodiazepin-3-il)-dimetil-carbamato (camazepam), (1*S*,2*S*)-2-amino-1-fenil-1-propanol (catina / D-norpseudoefedrina), 7-cloro-1-metil-5-fenil-1*H*-1,5-benzodiazepin-2,4(3*H*,5*H*)-diona (clobazam), 5-(2-clorofenil)-7-nitro-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (clonazepam), clonitaceno, ácido 7-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico (cloracepato), 5-(2-clorofenil)-7-etyl-1-metil-1*H*-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2(3*H*)-ona (clotiazepam), 10-cloro-11b-(2-clorofenil)-2,3,7,11b-tetrahidroxazolo-[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-6(5*H*)-ona (cloxazolam), (-)-metil-[3 β -benzoiloxí-2 β (1 *α H*,5 *α H*)-tropanocarboxilato] (cocaína), 4,5 α -epoxi-3-metoxi-17-metil-7-morfinen-6 α -ol (codeína), ácido 5-(1-ciclohexenil)-5-etylbarbitúrico (ciclobarbital), ciclorfano, ciprenorfina, 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (delorazepam), desomorfina, dextromoramida, (+)-(1-bencil-3-dimetilamino-2-metil-1-fenilpropil)-propionato (dextropropoxifeno), dextrometorfano, dezocina, diampropomida, diamorfona, diamorfina (heroina), 7-cloro-1-metil-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (diazepam), 4,5 α -epoxi-3-metoxi-17-metil-6 α -morfinanol (dihidrocodeína), 4,5 α -epoxi-17-metil-3,6a-morfinanodiol (dihidromorfina), dimenoxadol, dimefetamol, dimetiltiambuteno, dioxafetilbutirato, dipipanona, (6*aR*,10*aR*)-6,6,9-trimetil-3-pentil-6*a*,7,8,10*a*-tetrahidro-6*H*-benzo[*c*]cromen-1-ol (dronabinol), eptazocina, 8-cloro-6-fenil-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina (estazolam), etoheptazina, etil metil tiambuteno, etil-[7-cloro-5-(2-fluorofenil)-2,3-dihidro-2-oxo-1*H*-1,4-benzociacepin-3-carboxilato] (etilofacepato), 4,5 α -epoxi-3-etoxi-17-metil-7-morfinen-6 α -ol (etilmorfina), etonitaceno, 4,5 α -epoxi-7 α -(1-hidroxi-1-metilbutil)-6-metoxi-17-metil-6,14-*endo*-eteno-morfinan-3-ol (etorfina), *N*-etil-3-fenil-8,9,10-trinorboman-2-ilamina (fencanfamina), 7-[2-(α -metilfenetilamino)-etyl]-teofilina (fenetilina), 3-(α -metilfenetilamino)-propionitrilo (fenproporex), *N*-(1-fenetyl-4-piperidil)propionanilida (fentanilo), 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1-metil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (fludiazepam), 5-(2-fluorofenil)-1-metil-7-nitro-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (flunitrazepam), 7-cloro-1-(2-dietilaminoetil)-5-(2-fluorofenil)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (flurazepam), 7-cloro-5-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (halazepam), 10-bromo-11b-(2-fluorofenil)-2,3,7,11b-tetrahidro[1,3]oxazolo[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6(5*H*)-ona (haloxazolam), heroina, 4,5 α -epoxi-3-metoxi-17-metil-6-morfinanona (hidrocodona), 4,5 α -epoxi-3-hidroxi-17-metil-6-morfinanona (hidromorfona), hidroxipetidina, isometadona, hidroximetilmorfínano, 11-cloro-8,12*b*-dihidro-2,8-dimetil-12*b*-fenil-4*H*-[1,3]oxazino[3,2-d][1,4]benzodiazepin-4,7(6*H*)-diona (ketazolam), 1-[4-(3-hidroxi-fenil)-1-metil-4-piperidil]-1-propanona (cetobemidona), (3*S*,6*S*)-6-dimetilamino-4,4-difenil-heptan-3-il-acetato (levacetilmetadol (LAAM)), (-)-6-dimetilamino-4,4-difenil-3-heptanona (levometadona), (-)-17-metil-3-morfinanol (levorfanol), levofenacilmorfano, levoxemacina, lorfentanilo, 6-(2-clorofenil)-2-(4-metil-1-piperazinilmetileno)-8-nitro-2*H*-imidazo[1,2-*a*][1,4]benzodiazepin-1(4*H*)-ona (loprazolam), 7-cloro-5-(2-clorofenil)-3-hidroxi-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (lorazepam), 7-cloro-5-(2-clorofenil)-3-hidroxi-1-metil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (lormetazepam), 5-(4-clorofenil)-2,5-dihidro-3*H*-imidazo[2,1-*a*]isoindol-5-ol (mazindol), 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepina (medazepam), *N*-(3-cloropropil)- α -metilfenetilamina (mefenorex), meperidina, 2-metil-2-propiltrimetilenodicarbamato (meprobamato), meptazinol, metazocina, metilmorfina, *N*, α -dimetilfenetilamina (metanfetamina), (±)-6-dimetilamino-4,4-difenil-3-heptanona (metadona), 2-metil-3-o-tolil-4(3*H*)-quinazolinona (metaculona), metil-[2-fenil-2-(2-piperidil)-acetato] (metilfenidato), ácido 5-etyl-1-metil-5-fenilbarbitúrico (metilfenobarbital), 3,3-dietyl-5-metil-2,4-piperidindiona (metiprilon), metopón, 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4*H*-imidazo[1,5-*a*][1,4]benzodiazepina (midazolam), 2-(benzhidrisulfonil)-acetamida (modafinilo), 4,5 α -epoxi-17-metil-7-morfinen-3,6 α -diol (morphina), mirofina, (±)-*trans*-3-(1,1-dimetilheptil)-7,8,10,10 *α* -tetrahidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-6*H*-dibenzo[*b*,*d*]piran-9(6 *α H*)-ona (nabilona), nalbufeno, nalorfina, narceína, nicomorfina, 1-metil-7-nitro-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (nimetazepam), 7-nitro-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (nitrazepam), 7-cloro-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (nordazepam), norlevorfanol, 6-dimetilamino-4,4-difenil-3-hexanona (normetadona), normorfina, norpipanona, el jugo coagulado de las plantas pertenecientes a la especie *Papaver somniferum* (opio), 7-cloro-3-hidroxi-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (oxazepam), (c \acute -trans)-10-cloro-2,3,7,11b-tetrahidro-2-metil-11*b*-feniloxazolo[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6(5*H*)-ona (oxazolam), 4,5 α -epoxi-14-hidroxi-3-metoxi-17-metil-6-

5 morfinanona (oxicodona), oximorfona, plantas y partes de plantas pertenecientes a la especie Papaver somniferum (incluyendo la subespecie setigerum), papaveretum, 2-imino-5-fenil-4-oxazolidinona (pemolina), 1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11-dimetil-3-(3-metil-2-butenil)-2,6-metano-3-benzazocin-8-ol (pentazocina), ácido 5-etyl-5-(1-metilbutil)-barbitúrico (pentobarbital), etil-(1-metil-4-fenil-4-piperidincarboxilato) (petidina), fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, folcodeína, 3-metil-2-fenil-morfolina (fenmetrazina), ácido 5-etyl-5-fenilbarbitúrico (fenobarbital), α,α -dimetilfenetilamina (fentermina), 7-cloro-5-fenil-1-(2-propinil)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (pinazepam), alcohol α -(2-piperidil)-benzhidrílico (piradol), 1'-(3-cian-3,3-difenilpropil)[1,4'-bipiperidin]-4'-carboxamida (piritramida), 7-cloro-1-(ciclopropilmetil)-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (prazepam), profadol, proheptacina, promedol, properidina, propoxifeno, 10 pseudoefedrina, N-(1-metil-2-piperidinoetil)-N-(2-piridil)-propionamida, {3-[4-metoxicarbonil-4-(N-fenilpropanamido)piperidin]propanoato} de metilo (remifentanilo), ácido 5-sec-butil-5-etilbarbitúrico (secbutabarbital), ácido 5-alil-5-(1-metilbutil)barbitúrico (secobarbital), N-[4-metoximetil-1-[2-(2-tienil)-etyl]-4-piperidil]-propionanilida (sufentanilo), 7-cloro 2-hidroximetil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (temazepam), 7-cloro 5-(1-ciclohexenil)-1-metil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (tetrazepam), 2-dimetilamino-1-fenil-3-ciclohexeno-1-carboxilato de etilo (tilidina (cis y trans)), tramadol, 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina (triazolam), ácido 5-(1-metilbutil)-5-vinilbarbitúrico (vinilbital), (1R, 2R)-3-(3-dimetilamino-1-etyl-2-metilpropil)fenol, (1R, 2R, 4S)-2-(dimetilamino)-metil-4-(p-fluorobenciloxi)-1-(m-metoxifenil)-ciclohexanol, (1R, 2R)-3-(2-dimetil-aminometil-ciclohexil)fenol, (1S, 2S)-3-(3-dimetilamino-1-etyl-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, de preferencia como racemato, 2-(4-isobutilfenil)propionato de 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)-fenilo, 2-(6-metoxinaftalen-2-il)-propionato de 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)fenilo, 2-(4-isobutilfenil)propionato de 3-(2-dimetilaminometil-ciclohex-1-enil)fenilo, 2-(6-metoxinaftalen-2-il)propionato de 3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil-1-enil)fenilo, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)fenil éster de ácido (RR-SS)-2-acetoxi-4-trifluorometilbenzoico, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenil éster de ácido (RR-SS)-2-hidroxitrifluorometilbenzoico, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)fenil éster de ácido (RR-SS)-4-cloro-2-hidroxibenzoico, 3-(2-dimetilaminoetil-1-hidroxiciclohexil)fenil éster de ácido (RR-SS-2-hidroxi-4-metil-benzoico, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenil éster de ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-metoxibenzoico, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenil éster de ácido (RR-SS)-2-hidroxi-5-nitrobenzoico, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)-fenil éster de ácido (RR-SS)-2',4'-difluor-3-hidroxibifenil-4-carboxílico, así como los correspondientes compuestos estereoisómeros, en cada caso sus derivados correspondientes, en particular amidas, ésteres o éteres, y en cada caso sus compuestos fisiológicamente compatibles, en particular sus sales y solvatos, de forma especialmente preferente sus clorhidratos.

15 35 La forma farmacéutica según la invención es especialmente idónea para dificultar o impedir el abuso de un principio opioide del grupo que comprende oxicodona, diamorfina, etilmorfina, hidrocodona, oximorfona, hidromorfona, morfina, tramadol y sus derivados o compuestos fisiológicamente compatibles, de preferencia sus sales y solvatos, preferiblemente sus clorhidratos, enantiómeros fisiológicamente compatibles, estereoisómeros, diastereómeros y racematos y sus derivados fisiológicamente compatibles, preferentemente éteres, ésteres o amidas.

20 40 Además, la forma farmacéutica según la invención es especialmente idónea para dificultar o impedir el abuso de principios activos opioides del grupo que comprende (1R, 2R)-3-(3-dimetilamino-1-etyl-2-metilpropil)fenol, (2R, 3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol, (1RS, 3RS, 6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)ciclohexano-1,3-diol, (1R, 2R)-3-(2-dimetilaminoetilciclohexil)fenol, sus sales fisiológicamente compatibles, preferentemente clorhidratos, fosfatos, maleatos, enantiómeros fisiológicamente compatibles, estereoisómeros, diastereómeros y racematos y sus derivados fisiológicamente compatibles, preferentemente éteres, ésteres o amidas.

25 45 En los documentos EP-A-693475 ó EP-A-780369 se describen estos compuestos o su procedimiento de su preparación.

30 50 Para obtener la resistencia a la rotura necesaria de las partículas de la forma farmacéutica según la invención se utiliza al menos un polímero (C) sintético o natural con una resistencia a la rotura mínima de 500 N, medida de acuerdo con el método descrito en la presente solicitud. De preferencia se selecciona para este fin como mínimo un polímero elegido del grupo que comprende óxidos de polialquíleno, de preferencia óxido de polimetileno, de polietileno, de polipropileno; polietilenos, polipropilenos, cloruros de polivinilo, policarbonatos, poliestirenos, poliacrilatos, sus copolímeros y mezclas de como mínimo dos de los polímeros mencionados. Se prefieren óxidos de polialquíleno termoplásticos de alto peso molecular. Son particularmente preferentes óxidos de polietileno de alto peso molecular, con un peso molecular mínimo de 0,5 Mio, preferiblemente como mínimo de 1 Mio, en especial de 1 Mio a 15 Mio, de particular preferencia de 1 a 10 Mio, determinado por mediciones reológicas. Estos polímeros tienen una viscosidad a 25°C de 4.500 a 17.600 dP, medida en solución acuosa al 5% en peso con ayuda de un viscosímetro Brockfield, modelo RVF (husillo nº 2 / velocidad de rotación 2 rpm), de 400 a 4.000 cP, medida en solución acuosa al 2% en peso con ayuda del viscosímetro mencionado (husillo nº 1 ó 3/ velocidad de rotación 10 rpm) o de 1.650 a 10.000 cP, medida en solución acuosa al 1% en peso con ayuda del viscosímetro indicado (husillo nº 2 / velocidad de rotación 2 rpm).

Preferentemente, los polímeros se utilizan en forma de polvo. Pueden ser solubles en agua.

Por otro lado, para alcanzar la resistencia necesaria a la rotura de las partículas de la forma farmacéutica según la invención se pueden utilizar, además, como mínimo una cera (D) natural, semisintética o sintética, con una resistencia a la rotura mínima de 500 N, medida según el método explicado en la presente solicitud. Son preferentes las ceras con un punto de reblandecimiento mínimo de 50°C, en particular de 60°C. Son especialmente preferentes las ceras de carnauba o de abeja, en particular cera de carnauba. La cera de carnauba es una cera natural obtenida de las hojas de la palmera de carnauba con un punto de reblandecimiento mínimo de 80°C. Si se utiliza adicionalmente el componente de cera, ésta se emplea junto con al menos un polímero (C) en una cantidad tal que las partículas de la forma farmacéutica tienen una resistencia a la rotura mínima de 500 N.

Preferentemente, el componente (C) se utiliza preferencia en una cantidad del 35 al 99,9% en peso, en especial de como mínimo un 40% en peso, en particular del 40 al 70% en peso con respecto al peso total de la forma farmacéutica.

Como disgregante (E) pueden utilizarse agentes disgregantes fisiológicamente compatibles tales como los empleados para la preparación de formas farmacéuticas. Preferentemente, como disgregante (E) se utiliza al menos uno seleccionado del grupo que comprende carboximetilcelulosa sódica reticulada (Crosscarmelosa), almidón de maíz modificado, carboximetilalmidón sódico, polivinilpirrolidona reticulada (Crosspovidona). Las formas farmacéuticas según la invención contienen como mínimo un disgregante (E) en una cantidad preferente del 0,5 al 25% en peso, en particular del 1 al 10% en peso, con respecto al peso total de la forma farmacéutica.

Preferentemente, el disgregante se utiliza en forma de polvo y está presente en la forma farmacéutica según la invención en las partículas y/o sobre las partículas y/o distribuido de modo suelto al lado de las partículas. El disgregante (E) está incluido preferentemente, al menos parcialmente, como componente de la formulación en las partículas de la fórmula farmacéutica según la invención y/o, al menos parcialmente, como cubierta de las partículas, de preferencia como recubrimiento de partícula. El disgregante (E) está mezclado, al menos parcialmente, con las partículas de la forma farmacéutica. El disgregante está presente en las partículas, en especial tanto como un componente de la formulación como también como un componente de la cubierta de las partículas.

Como otros auxiliares (B) se pueden utilizar aquellos usuales conocidos para la formulación de formas farmacéuticas sólidas, preferentemente auxiliares (B1) resistentes a las temperaturas. Preferentemente, éstos son plastificantes, cargas, antioxidantes y/o estabilizadores redox.

Como antioxidantes son adecuados preferentemente ácido ascórbico, [alfa]-tocoferol, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, sales de ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, monotioglicerina, ácido fosfórico, vitamina C, vitamina E y sus derivados, como succinato de vitamina E o palmitato de vitamina E, y/o bisulfito sódico, son particularmente preferentes butilhidroxitolueno (BHT) o butilhidroxianisol (BHA) y/o α -tocoferol.

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

Preferentemente, como estabilizadores redox, por ejemplo agentes quelantes, son adecuados ácido cítrico, EDTA (ácido etilendiamintetraacético), ácido maleico y ácido fumárico.

Preferentemente, los plastificantes se utilizan en una cantidad del 5-20% en peso, preferiblemente son polialquilenglicoles, preferentemente polietilenglicoles, ácidos grasos, ésteres de ácido grasos, ceras y/o ceras microcristalinas.

Como cargas de las partículas de la forma farmacéutica según la invención se pueden utilizar también, preferiblemente, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, dihidrogenfosfato de calcio y/o fosfato tricálcico.

Como aditivos o auxiliares (B2) que no forman parte integrante de las partículas se pueden utilizar cargas. Preferentemente, los aditivos parte integrante de las partículas y/o son preferiblemente saborizantes o lubricantes.

Como lubricantes se pueden utilizar dióxido de silicio, ácido esteárico, talco, éster de ácido graso, éster de azúcar y/o estearato de magnesio.

Como saborizantes se pueden utilizar aditivos aromáticos, efervescentes, azúcar, alcoholes de azúcar o sustitutivos del azúcar.

Como cargas pueden utilizarse celulosa microcristalina, hidrogenofosfato cálcico, alcoholes de azúcar como manitol, azúcares como lactosa, celulosa en polvo, collidona y/o polivinilpirrolidona.

5 Las formas farmacéuticas multiparticuladas según la invención destacan porque, debido a su dureza, no pueden pulverizarse con ayuda de medios de trituración tales como mortero y mano del mortero, normalmente a disposición de un abusador. Con ello se dificulta o impide un uso indebido parenteral, particularmente intravenoso, o nasal. Sin embargo, para prevenir cualquier uso indebido posible de las formas farmacéuticas según la invención, en una forma de realización preferente estas formas farmacéuticas según la invención pueden contener como adyuvantes (B3) otros medios que dificultan o impiden el uso indebido.

10 Así, la forma farmacéutica multiparticulada según la invención puede tener, además de uno o varios principios activos de potencial abuso, como mínimo un polímero (C) de endurecimiento, como mínimo un disgregante (E), eventualmente como mínimo una cera (D), en caso dado otras sustancias auxiliares (B1, B2), también como mínimo uno de los siguientes componentes (a)-(e) como auxiliar (B3):

- 15 a) al menos una sustancia que irrita la zona nasal,
 b) al menos un antagonista para cada uno de los principios activos de potencial abuso existentes en la forma farmacéutica,
 c) como mínimo un emético,
 20 d) como mínimo un colorante como medio aversivo,
 e) como mínimo una sustancia amarga.

Además, los componentes (a) a (e) son adecuados cada uno por separado para asegurar la forma farmacéutica según la invención contra el uso indebido. Así, por ejemplo, el componente (a) es adecuado preferiblemente para evitar un uso indebido nasal y/o parenteral, preferentemente intravenoso; el componente (b) de preferencia para impedir el uso indebido nasal y/o parenteral, especialmente preferido intravenoso; el componente (c) preferiblemente para impedir el uso indebido parenteral, de preferencia intravenoso y/u oral y/o nasal; el componente (d) como medio de rechazo visual para impedir el uso indebido oral o parenteral; y el componente (e) para impedir el uso indebido oral o nasal. Debido al uso adicional según la invención de como mínimo uno de los componentes antes mencionados se consigue dificultar todavía más efectivamente el uso indebido de la forma farmacéutica según la invención.

En una forma de realización, la forma farmacéutica según la invención también puede tener dos o más componentes (a)-(e) en combinación, preferiblemente (a) y eventualmente (c) y/o (e) y/o (d) o (a) y eventualmente (c) y/o (d) y/o (e).

35 En otra forma de realización, la forma farmacéutica según la invención puede tener todos los componentes (a)-(e).

En la medida en que la forma farmacéutica según la invención tenga el componente (a) contra el uso indebido, se consideran como sustancias irritativas de la cavidad nasal o faríngea según la invención todas aquellas sustancias que provocan una reacción corporal con una aplicación correspondiente a través de la cavidad nasal o faríngea que bien puede ser tan desagradable para el abusador que ya no quiere seguir con la aplicación, 40 bien puede provocar una quemazón o contrarrestar de modo fisiológico la absorción del correspondiente principio activo, por ejemplo mediante una mayor secreción nasal o mediante estornudos. Estas sustancias que irritan normalmente la cavidad nasal o faríngea también pueden provocar una sensación muy desagradable, hasta llegar a dolores insoporables, con una aplicación parenteral o particularmente intravenosa, de manera que el abusador ya no quiere o no puede seguir con la aplicación.

45 Sustancias irritativas de la cavidad nasal o faríngea particularmente adecuadas son aquellas sustancias que provocan quemazón, picor, estornudos, una mayor secreción o una combinación de como mínimo dos de estas irritaciones. El experto del sector conoce las correspondientes sustancias y la cantidad usualmente utilizada o ésta puede averiguarla mediante ensayos previos sencillos.

50 Presentemente, la sustancia irritativa de la cavidad nasal o faríngea del componente (a) se basa en uno o varios ingredientes o una o varias partes vegetales de una sustancia picante.

El experto del sector conoce las correspondientes sustancias picantes y éstas están descritas, por ejemplo, en "Pharmazeutische Biologie – Drogen und ihre Inhaltsstoffe [biología farmacéutica – drogas y sus ingredientes]" de Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2^a edición revisada, Editorial Gustav Fischer, Stuttgart-New York, 1982, Páginas 82 y siguientes.

55 Por una unidad de administración de la forma farmacéutica multiparticulada según la invención se entiende una dosis separada o separable, por ejemplo una cápsula rellena de la forma farmacéutica según la invención.

Preferentemente, a la forma farmacéutica según la invención se puede añadir, como componente (a), uno o varios ingredientes, como mínimo una sustancia picante seleccionada del grupo que comprende Alli Sativi Bulbus, Asari Rhizoma c. Herba, Calami Rhizoma, Capsici Fructus (páprika), Capsici Fructus acer (pimienta de cayena), Curcumae longae Rhizoma, Curcumae xanthorrhizae Rhizoma, Galangae Rhizoma, Myristicae

- 5 Semen, Piperis nigri Fructus (pimienta), Sinapis albae (Erucae) Semen, Sinapis nigri Semen, Zedoariae Rhizoma y Zingiberis Rhizoma, particularmente del grupo que comprende Capsici Fructus (páprika), Capsici Fructus acer (pimienta de cayena) y Piperis nigri Fructus (pimienta).

En cuanto a los ingredientes de las sustancias picantes, preferentemente se trata de compuestos o-metoxi(metil)fenílicos, compuestos de amidas ácidas, esencia de mostaza o compuestos sulfuro o derivados 10 de los mismos.

Es especialmente preferente como mínimo un ingrediente de esencia picante elegido del grupo que comprende miristicina, elemicina, isoeugenol, α -asarona, safrol, gingeroleno, xantorrhizol, capsaicinoides, de preferencia 15 capsaicina, derivados de capsaicina, como N-vanillilo-9E-octadecanamida, dihidrocapsaicina, nordihidrocapsaicina, homocapsaicina, norcapsaicina y nomorcapsaicina, piperina, de preferencia trans-piperina, glucosinolatos, de preferencia en base a aceites no volátiles de mostaza, en particular basados en aceite de p-hidroxibencil-mostaza, aceite de metilmercaptosa-mostaza o aceite de metilsulfonil-mostaza y compuestos derivados de estos ingredientes.

20 Preferentemente, la forma farmacéutica según la invención puede contener las partes vegetales de las correspondientes sustancias picantes en una cantidad del 0,01 al 30% en peso, en particular del 0,1 al 0,5% en peso, con respecto al peso total de cada unidad de administración o dosis. Si se utilizan uno o más ingredientes de las correspondientes sustancias picantes su cantidad es, preferiblemente, del 0,001 al 0,005% en peso con respecto al peso total de la unidad o dosis de administración.

25 Además, la forma farmacéutica según la invención puede tener el componente (b) para prevenir y asegurarse contra el uso indebido, es decir uno o más antagonistas del o de los principios activos de potencial abuso, estando la cantidad de antagonistas preferentemente separada de los demás ingredientes de la forma farmacéutica según la invención y sin desplegar ningún efecto con el uso previsto.

30 El experto del sector conoce bien antagonistas adecuados para impedir el uso indebido de principios activos y éstos pueden estar presentes en la forma farmacéutica según la invención en forma de correspondientes derivados, particularmente ésteres o éteres, o, en cada caso, en forma de compuestos correspondientes fisiológicamente compatibles, en particular en forma de sales o solvatos.

35 Si el principio activo incluido en la forma farmacéutica es un opioide, como antagonista se utiliza preferentemente uno elegido del grupo que comprende naloxona, naltrexona, nalmefeno, Nalid, nalmexona, nalorfina o nalufina, en cada caso eventualmente en forma de un compuesto correspondiente fisiológicamente compatible, en particular en forma de base, sal o solvato. Preferentemente, los correspondientes antagonistas se utilizan, siempre que se haya previsto la utilización del componente (b), en una cantidad ≥ 1 mg, en particular en una cantidad de 3 a 100 mg, muy especialmente en una cantidad de 5 a 50 mg por cada forma farmacéutica, es decir cada dosis.

40 Si la forma farmacéutica según la invención tiene un estimulante como principio activo, el antagonista es preferiblemente un neuroléptico, de preferencia como mínimo un compuesto elegido del grupo que comprende haloperidol, prometazina, flufenazina, perfenazina, levomepromazina, tioridazina, perazina, clorpromazina, clorprotixina, zuclopentixol, flupentixol, protipendilo, zotepina, benperidol, pipamperona, melperona y bromperidol.

45 La forma farmacéutica según la invención tiene estos antagonistas preferiblemente en una dosificación terapéutica usual conocida por el experto del sector, en particular en una cantidad doble o triple por unidad de dosis si se compara con la dosificación usual.

50 Si la combinación comprende el componente (c) para prevenir y asegurar la forma farmacéutica según la invención contra el abuso, puede tener como mínimo un emético que debe estar presente preferentemente en una disposición separada espacialmente de los demás componentes de la forma farmacéutica según la invención y no debe desarrollar ningún efecto en el cuerpo cuando se utiliza la forma farmacéutica según lo previsto.

Eméticos adecuados para impedir el uso indebido de un principio activo son bien conocidos por el experto del sector y pueden estar presentes en la forma farmacéutica según la invención como tales, en forma de

correspondientes derivados, particularmente ésteres o éteres, o, en cada caso, en forma de compuestos correspondientes fisiológicamente compatibles, en particular como sales o solvatos.

En la forma farmacéutica según la invención se puede utilizar preferentemente un emético basado en uno o varios ingredientes de Radix Ipercacuanhae (raíz vomitiva), preferentemente en base al ingrediente emetina, como se describen, por ejemplo en "Pharmazeutische Biologie – Drogen und ihre Inhaltsstoffe" de Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2. edición revisada, editorial Gustav Fischer, Stuttgart, New York 1982.

Preferentemente, la forma farmacéutica según la invención puede tener como componente (c) el emético emetina, preferiblemente en una cantidad ≥ 3 mg, en especial ≥ 10 mg, en particular una cantidad ≥ 20 mg por forma farmacéutica, es decir por dosis.

10 Preferentemente también se puede utilizar como emético apomorfina como garantía según la invención contra el uso indebido, de preferencia en una cantidad ≥ 3 mg, en especial ≥ 5 mg y en particular ≥ 7 mg por dosis.

Si la forma farmacéutica según la invención contiene el componente (d) como otro auxiliar contra el uso indebido, se provoca una coloración intensiva de una solución acuosa correspondiente debido a la utilización de un colorante, en particular en la prueba de extracción del principio activo para una aplicación parenteral, preferentemente intravenosa, coloración que puede disuadir al potencial abusador. También se puede evitar con la coloración un uso oral indebido que se inicia normalmente tras una extracción acuosa del principio activo. En el documento WO 03/015531 se pueden encontrar colorantes adecuados, así como la cantidad necesaria para el efecto disuasorio necesario.

20 Si la forma farmacéutica según la invención contiene el componente (e) como auxiliar adicional para impedir el uso indebido, se impide adicionalmente el abuso oral y/o nasal por esta adición de como mínimo una sustancia amarga, con el consiguiente empeoramiento del sabor de la forma farmacéutica.

En el documento US-2003/0064099 se indican sustancias amargas adecuadas, así como la cantidad efectiva de su utilización. Como sustancias amargas son adecuadas, preferentemente, aceites aromáticos, de preferencia aceite de menta, de eucalipto, de almendra amarga, mentol, sustancias aromáticas de frutas, de preferencia sustancias aromáticas de limón, naranja, lima, pomelo o mezclas de las mismas, y/o benzoato de denatonio (Bitrex®). Es particularmente preferente el benzoato de denatonio.

La forma farmacéutica sólida según la invención es idónea para la administración oral. La forma farmacéutica multiparticulada según la invención puede prepararse mediante diferentes procedimientos, que se explican más en detalle a continuación. La invención también se refiere a formas farmacéuticas que se pueden obtener según uno de estos procedimientos.

Preferentemente, el procedimiento para la preparación de la forma farmacéutica según la invención comprende los siguientes pasos:

- a) mezclar los componentes (A), eventualmente (B), (C), eventualmente (D) y, en su caso, como mínimo parcialmente (E);
- 35 b) en caso dado, pre-conformar la mezcla obtenida en el paso (a), preferentemente bajo aplicación de calor y/o fuerza a la mezcla obtenida en (a), preferentemente no siendo la cantidad de calor aportada suficiente para calentar el componente (C) hasta su punto de reblandecimiento;
- c) endurecer la mezcla bajo el efecto de calor y fuerza, donde el calor se puede aplicar durante y/o antes de aplicar la fuerza y donde el calor aportado es el suficiente para calentar el componente (C) como mínimo 40 hasta su punto de reblandecimiento;
- d) separar la mezcla endurecida;
- e) en caso dado conformar hasta obtener la forma farmacéutica, y
- f) en caso dado, recubrir con una cubierta que incluye el componente (E) y/o mezcla con el componente (E) y, eventualmente, sustancias adicionales (B2).

45 El calor se puede aportar directamente o con ayuda de ultrasonidos. La aplicación de fuerza y/o el conformado de la forma farmacéutica puede realizarse con ayuda de extrusoras adecuadas, particularmente extrusoras de husillo doble (extrusoras de cilindro doble) o extrusoras laminadoras planetarias.

Son especialmente preferentes las siguientes variantes de procedimiento:

Variante de procedimiento 1

En esta forma de realización, se prepara la forma farmacéutica según la invención mediante la utilización preferente de extrusoras, donde se mezclan preferentemente el componente (A), eventualmente (B), (C) y eventualmente el componente (D) y en caso dado el componente (E) que se utiliza también, como mínimo parcialmente, y donde la mezcla resultante se obtiene por aplicación de calor, eventualmente después de 5 granulación, bajo la aplicación previa o simultánea de calor hasta obtener la forma farmacéutica.

Este calentamiento y esta aplicación de fuerza para preparar la forma farmacéutica se realizan con ayuda de una extrusora.

La mezcla de los componentes (A), eventualmente (B), (C) y eventualmente (D) se realiza en una mezcladora conocida por el experto del sector. La mezcladora puede ser, por ejemplo, una mezcladora laminadora, 10 mezcladora/agitadora, una mezcladora de cizalladura o una mezcladora de circulación forzada.

La fuerza se aplica hasta que la forma farmacéutica ha alcanzado una dureza a la rotura de al menos 500 N.

La granulación puede realizarse en granuladores conocidos, por granulación en húmedo o en fusión.

De especial preferencia, esta variante según la invención se lleva a cabo para preparar la forma farmacéutica según la invención de modo que:

- 15 a) se mezclan los componentes (A), eventualmente (B), (C), el componente (D) eventualmente existente, y en caso dado, como mínimo parte del componente (E);
- b) se calienta la mezcla resultante en la extrusora como mínimo hasta el punto de reblandecimiento del componente (C) y se extrude aplicando una fuerza por la boquilla de salida de la extrusora;
- c) el material extruido, todavía plástico, se dispersa y se conforma en caso dado hasta obtener la forma 20 farmacéutica multiparticulada y se mezcla y/o recubre, eventualmente, con el componente (E).

La mezcla de los componentes según el paso a) del procedimiento también se puede realizar en la extrusora.

De preferencia, al componente (C) y eventualmente al componente (D) existente se añade según la invención un antioxidante antes de mezclar con los otros componentes. Esto puede realizarse mezclando los dos componentes (C) y el antioxidante, preferentemente por disolución o suspensión del antioxidante en un 25 disolvente altamente volátil y mezclando homogéneamente esta solución o suspensión con el componente (C) y el componente (D) eventualmente existente y eliminando el disolvente por secado, preferentemente bajo atmósfera de gas inerte.

La mezcla calentada en la extrusora, de preferencia líquida, por fusión, hasta como mínimo el punto de reblandecimiento del componente (C) se extrude desde la extrusora a través de una boquilla con como mínimo 30 una abertura.

Para realizar el procedimiento según la invención es necesario el uso de una extrusora adecuada, de preferencia una extrusora de husillo (extrusora laminadora), siendo especialmente preferentes extrusoras equipadas con dos husillos (cilindros). Los husillos tienen preferentemente boquillas excéntricas y preferentemente la extrusora está equipada con un cono de desplazamiento.

- 35 Preferentemente, la extrusión se lleva a cabo de manera que la dilatación de los cordones de extrusión es como máximo del 50%, es decir que, al utilizar por ejemplo una boquilla de extrusión con aberturas de 1 mm, los cordones de extrusión tienen un diámetro máximo de 1,5 mm. Preferentemente la dilatación de los cordones es como máximo del 40%, en especial del 35%, con especial preferencia del 30% y con particular preferencia como máximo del 25%. Sorprendentemente se ha observado que, con un esfuerzo mecánico demasiado 40 grande del material extrudido en la extrusora, se produce una considerable dilatación del cordón, que resulta en irregularidades no deseadas en las características del cordón extrudido, en particular sus características mecánicas.

Preferentemente, la extrusora tiene como mínimo dos zonas de temperatura, donde en la primera zona contigua a una zona de entrada y eventualmente de mezcla, el calentamiento de la mezcla se produce hasta como mínimo el punto de reblandecimiento del componente (C).

Después del calentamiento hasta como mínimo el punto de reblandecimiento del componente (C), la mezcla fundida se transporta con ayuda de los husillos, se sigue homogeneizando, comprimiendo o compactando de modo que, antes de la salida por la boquilla de la extrusora, tiene directamente una presión mínima de 5 bar, preferentemente como mínimo de 10 bar y se extrude a través de la boquilla como cordón de extrusión o 50 cordones de extrusión, según el número de aberturas que tenga la boquilla. La boquilla tiene preferiblemente

varias aberturas. La geometría de la boquilla o la geometría de las aberturas se puede elegir libremente. Así, por ejemplo, la boquilla o las aberturas pueden tener una sección transversal redonda, oblonga u ovalada, donde la sección transversal redonda tiene preferente un diámetro de 0,1 mm a 5 mm. Preferentemente, la boquilla o las aberturas tienen una sección transversal redonda. La cubierta de la extrusora utilizada según la invención puede estar equipada con calentamiento o refrigeración. La correspondiente regulación de la temperatura, es decir el calentamiento o la refrigeración, depende de que la mezcla a extrudir tenga como mínimo una temperatura media (temperatura de producto) que corresponde a la temperatura de reblandecimiento del componente (C) y no sobrepase una temperatura a la cual la sustancia fisiológica (A) a procesar puede verse dañada. La temperatura de la mezcla a extrudir se ajusta por debajo de 180°C, preferentemente es inferior a 150°C, pero como mínimo en la temperatura de reblandecimiento del componente (C).

Después de la extrusión de la mezcla fundida y eventualmente del enfriamiento de los cordones extrudidos, preferentemente se lleva a cabo una separación de los productos extrudidos. Esta separación puede realizarse preferentemente mediante corte del producto extrudido con ayuda de cuchillas sincronizadas o giratorias, corte por chorro de agua, alambres, cuchillas o con ayuda de rayos láser. Después de la separación preferentemente se realiza una peletización.

La aplicación de una fuerza sobre la mezcla al menos plastificada en la extrusora se ajusta mediante el control de la velocidad en revoluciones del dispositivo transportador de la extrusora y su geometría, así como mediante el dimensionamiento de la abertura de salida, de modo que se genera la presión necesaria en la extrusora, preferentemente antes de la extrusión directa de la mezcla plastificada. Mediante ensayos previos sencillos se pueden determinar los parámetros de extrusión necesarios para la correspondiente composición, parámetros resultantes en una forma farmacéutica con una resistencia a la rotura mínima de 500 N.

Para la extrusión es adecuada, por ejemplo, una extrusora de husillo doble de la Firma Leistritz (Núrnberg) del tipo ZSE 18 HP 400, preferiblemente con husillos provistos de extremos excéntricos. Como boquilla puede servir un cuerpo de boquilla con 8 aberturas, cada una con un diámetro de 1,0 mm. Los parámetros de extrusión se pueden ajustar, por ejemplo, de la siguiente manera: Revoluciones de husillo: 150 rpm; velocidad de caudal: 2 kg/h; temperatura de producción: 50 a 140°C, preferiblemente 80 a 140°C, en especial de 100 a 140°C, en particular de 110 a 140°C y la correspondiente temperatura de la cubierta.

Variante de procedimiento 2

30 En esta variante para la preparación de la forma farmacéutica según la invención, la alimentación de energía es con ayuda de ultrasonidos.

Para ello, se prepara primero una mezcla homogénea de como mínimo el componente (A), el componente (C), en caso dado el componente (D) y en caso dado una parte del componente (E). A esta mezcla se puede añadir, además, otros auxiliares (B1), por ejemplo cargas, plastificantes, agentes deslizantes o colorantes. Preferentemente, como plastificante se utiliza un polietilenglicol de bajo peso molecular.

La mezcla puede realizarse con mezcladoras usuales. Como mezcladoras son adecuadas por ejemplo, mezcladoras-laminadoras, conocidas también como mezcladora de caída, mezcladora de tambor o mezcladora de rotación, mezcladoras- contenedoras, mezcladores de barril (mezcladora Rhönrad u oscilante) o mezcladora-vibradora, mezcladora de cizalla, mezcladora de circulación forzada, mezcladora de reja, mezcladora-amasadora planetaria, amasadora Z, amasadora Sigma, mezcladora de fluidos o mezcladora intensiva.

La selección de la mezcladora adecuada depende, entre otros, de la fluencia y las fuerzas de cohesión del material a mezclar.

45 A continuación se somete la mezcla a conformado. El conformado de la mezcla se realiza preferentemente durante o después de la aplicación de ultrasonido.

En el caso de la aplicación de ultrasonido, es particularmente preferente un contacto directo entre la mezcla y el sonotrodo del aparato de ultrasonido.

50 Durante la exposición al ultrasonido debería mantenerse una frecuencia de 1 kHz a 2 MHz, preferentemente de 15 a 40 kHz. La exposición al ultrasonido debería mantenerse hasta que se consigue un reblandecimiento del polímero (C). De preferencia se consigue esto en pocos segundos, en especial en 0,1 a 5 segundos, en particular en 0,5 a 3 segundos.

Antes de proceder al conformado, después del proceso de mezcla se puede realizar una granulación de ésta, tras lo cual, con el granulado resultante, se conforma la forma farmacéutica, por ejemplo pastillas, bajo el efecto de ultrasonido y la aplicación de fuerza.

La granulación puede realizarse en máquinas y aparatos conocidos del experto del sector.

- 5 Si la granulación se realiza en húmedo, como líquido de granulación se puede utilizar agua o soluciones acuosas, por ejemplo etanol/agua o isopropanol/agua.

Preferentemente, la mezcla o el granulado producido a partir de ésta pueden someterse también a una extrusión de fusión para el siguiente conformado, caso en que la mezcla se funde bajo la aplicación de ultrasonido y una fuerza y se extrude a continuación a través de boquillas. Los cordones obtenidos se separan 10 en la longitud deseada con ayuda de dispositivos conocidos. Con las piezas conformadas así separadas, en caso dado pueden formarse pastillas para obtener la forma farmacéutica multiparticulada según la invención con una resistencia mínima a la rotura de 500 N. De preferencia, las partículas están provistas además de cantidades, eventualmente residuales, de agentes disgregantes y, en caso dado, aditivos (B2) antes de introducirlas como dosis individuales, por ejemplo en cápsulas, o prensarlas formando pastillas.

15 Los parámetros para la plastificación durante la aplicación de ultrasonido son: frecuencia de 20 kHz, amplitud del 50%. Por otro lado, habría de aplicarse una fuerza de 250 N. La aplicación del ultrasonido y de la fuerza con ayuda del sonotrodo puede durar, por ejemplo, 0,5 segundos, produciéndose la aplicación del ultrasonido y de la fuerza preferentemente de forma simultánea.

Variante del procedimiento 3:

20 En esta variante del procedimiento para la preparación de la forma farmacéutica multiparticulada según la invención se procesan los componentes (A), (C) y eventualmente (D), en caso dado como mínimo una parte del disgregante (E) y auxiliares eventualmente presentes (B1), como son antioxidantes y plastificantes, con ayuda de una extrusora de rodillos planetarios hasta obtener la forma farmacéutica según la invención.

25 Las extrusoras laminadoras planetarias son conocidas y están detalladamente descritas, entre otros, en el manual de la "Kunststoff-Extrusionstechnik" (técnica de extrusión de plásticos) (1989) "Grundlagen" (bases) en el capítulo 1.2 "Klassifizierung von Extrudern" (clasificación de extrusoras), páginas 4 a 6. La correspondiente descripción se incluye aquí como referencia y se considera parte de la publicación.

30 A continuación se explica la utilización de una extrusora de rodillos planetarios para preparar la forma farmacéutica según la invención con ayuda de las figuras 1 y 2. Estas explicaciones se consideran solamente a modo de ejemplo y no limitan el concepto general de la invención.

Figura 1: muestra un corte a través de la extrusora de rodillos planetarios y
 Figura 2: muestra el modo de acción de la extrusora de rodillos planetarios.

35 En la figura 1 se muestra una extrusora de rodillos planetarios que se puede utilizar preferentemente para la preparación de las formas farmacéuticas según la invención. Esta extrusora tiene esencialmente un árbol 1 configurado, con relación a la dirección de transporte de la mezcla a extrudir de los componentes arriba indicados, en primer lugar como transportador helicoidal 5 y a continuación como husillo central 3 de la extrusora de rodillos planetarios. Alrededor del husillo central 3 se disponen preferentemente de tres a siete husillos planetarios 4 rodeados a su vez por una cubierta en forma de carcasa 6.

40 En referencia a la figura 1, la extrusión de la composición que se utiliza para preparar la forma farmacéutica según la invención se realiza de preferencia en la extrusora de rodillos planetarios como sigue: como se representa con la flecha 2, se dosifican los componentes a extrudir en una unidad dosificadora 7 a la zona del transportador helicoidal 5 y se transportan en dirección al husillo central 3 mediante el giro del transportador helicoidal 5 (accionamiento no mostrado). El experto del sector entiende que en la zona del transportador helicoidal 5 es posible la mezcla de las sustancias de partida (componentes). Sin embargo, también es posible mezclar previamente los componentes de la forma farmacéutica y dosificar esta mezcla a través de la unidad dosificadora 7 a la zona del transportador helicoidal 5. La mezcla se transporta en la zona de entrada de la extrusora de rodillos planetarios. Mediante el calentamiento del componente (C) hasta como mínimo el punto de reblandecimiento, se funde la mezcla y la mezcla se transporta entonces en la zona del husillo central, es decir en la zona de extrusión, debido a la colaboración del husillo central 3 y de los husillos planetarios 5, a 45 continuación se homogeniza, se comprime o compacta y se extrude a través de las aberturas de las boquillas 3 formando cordones de extrusión. La geometría de las boquillas o de las aberturas puede elegirse libremente. Así, por ejemplo, las aberturas pueden tener una sección transversal redonda, oblonga u ovalada, donde la 50

sección transversal preferentemente tiene un diámetro de 0,1 mm a 5 mm. Las aberturas tienen preferentemente una sección transversal redonda. Tanto la cubierta 6 de la extrusora de rodillos planetarios, que se utiliza según la invención, como también el husillo central pueden tener un sistema de calefacción o de refrigeración. Las correspondientes temperaturas, es decir del calentamiento o del enfriamiento, se ajustan para que la mezcla a extrudir tenga como mínimo una temperatura media correspondiente a la temperatura de reblandecimiento del componente (C) y para que no sobrepase la temperatura a la que la sustancia (A) a procesar puede verse dañada. Preferentemente, la temperatura de la mezcla a extrudir se ajusta por debajo de 180°C, preferentemente por debajo de 150°C, pero como mínimo a la temperatura de reblandecimiento del componente (C). Las referencias utilizadas se refieren exclusivamente a las figuras 1 y 2.

10 Despues de la extrusión de la mezcla fundida y eventualmente despues del enfriamiento de los cordones extruidos, se realiza una separación de las formas extruidas, no mostrada en la figura 1. Preferentemente, esta separación puede realizarse mediante corte de los cordones extruidos con cuchillos de movimiento simultáneo o rotatorios, cortes por chorro de agua, alambres, cuchillas o con ayuda de rayo Láser.

15 Eventualmente despues de otro enfriamiento de los perfiles extruidos separados, de preferencia en forma de bloques, se produce en caso dado un conformado hasta obtener la forma final de la forma farmacéutica, preferentemente por formación de pastillas, en caso necesario aplicándose de nuevo calor.

Los perfiles extruidos individuales, con otro conformado subsiguiente, se proveen preferentemente de agentes (restantes) explosivos (E) y, eventualmente, de aditivos.

20 Así provistos, además de comprimirlos en pastillas, también pueden envasarse en forma multiparticulada como pellets o esferoides en cápsulas, bolsitas, sobres, para utilizar la forma farmacéutica como dosis unitaria.

La figura 2 muestra una sección transversal a través de la extrusora de rodillos planetarios. Alrededor del husillo giratorio central 3 se disponen como mínimo 3, en el caso mostrado 6, husillos planetarios 4, cuyos flancos 41 cooperan, por un lado, con el flanco 31 del husillo central 3 y, por otro lado, con los flancos 61 de la cubierta 6 de la extrusora de rodillos planetarios. Mediante el giro del husillo central y por el deslizamiento giratorio de los correspondientes flancos entre sí, giran los husillos planetarios 4 correspondientes, como se muestra con la flecha 42, alrededor de su eje propio y, según la flecha 43, alrededor del husillo central 3. Con ello se consigue la compresión o compactación deseada de la mezcla de componentes que se utiliza según la invención para preparar las formas farmacéuticas según la invención. Las referencias utilizadas se refieren exclusivamente a las figuras 1 y 2.

30 En caso necesario, la extrusora de rodillos planetarios utilizada no solamente puede tener una zona de extrusión, sino como mínimo otra zona para poder, en caso dado, desgasificar también la mezcla a extrudir.

El procedimiento puede realizarse de modo continuo o discontinuo, de preferencia de modo continuo.

Como extrusora es adecuada, por ejemplo, una extrusora de rodillos planetarios con cuatro husillos planetarios del tipo BCG 10 de la firma LBB Bohle (Ennigerloh, Alemania) con una boquilla de extrusión con un diámetro de 8 mm. Una dosificación gravimétrica de 3,0 kg por hora es adecuada. La extrusión se puede realizar, por ejemplo, a unas revoluciones de 28,6 rpm con una temperatura del producto de aproximadamente 88°C.

Variante de procedimiento 4

40 Para la realización de esta variante de preparación de la forma farmacéutica según la invención, se procesan como mínimo los componentes (A), (C), en caso dado (D), en caso dado, como mínimo, una parte del disgregante (E) y los auxiliares (B1) eventualmente presentes, como son antioxidantes y/o plastificantes, con adición de un disolvente para el componente (C), es decir para el o los polímeros (C), hasta obtener la forma farmacéutica multiparticulada.

45 Para ello, se mezclan los componentes (A), eventualmente (B1), (C), el componente (D) eventualmente presente y en caso dado, como mínimo, una parte del disgregante (E) y se separa la mezcla de la formulación resultante despues de añadir el disolvente y, en caso dado, se sigue conformando.

La mezcla de los componentes puede realizarse en un aparato mezclador conocido por el experto del sector. El aparato mezclador puede ser, por ejemplo, un mezclador laminador, un mezclador vibrador, un mezclador de cizallamiento o un mezclador de circulación forzada.

50 La adición del disolvente para el polímero (C) se produce al menos en cantidades tales que la mezcla de la formulación se humedece de modo uniforme.

Como disolvente para el polímero (C) son adecuados preferiblemente disolventes acuosos, como son agua, mezclas de agua y alcoholes alifáticos, preferiblemente alcoholes de C1 a C6, ésteres, éteres, hidrocarburos, en particular agua destilada, alcoholes de cadena corta como metanol, etanol, isopropanol, butanol o soluciones acuosas de alcohol.

5 La adición del disolvente se realiza preferentemente bajo agitación. A continuación se seca la masa humedecida simultáneamente, de preferencia después de la separación. Preferentemente el secado se realiza bajo aplicación de calor con temperaturas a las que se puede excluir la decoloración de la masa. Esta temperatura puede determinarse mediante ensayos sencillos.

10 También es posible humedecer la mezcla de la formulación de manera que, antes de la adición del disolvente, se dispersa la mezcla de la formulación, preferentemente distribuida en forma en masas parciales, en un dispersante líquido bajo agitación y después se añade el disolvente. El componente (C) no se puede disolver en el dispersante, el cual ha de poder mezclarse con el disolvente.

Preferentemente, como dispersantes son adecuados disolventes hidrófilos como son alcoholes alifáticos, cetonas, ésteres. De preferencia se utilizan alcoholes de cadena corta.

15 La humectación de la mezcla de formulación también puede realizarse alternativamente de modo que el disolvente se introduce en la mezcla de formulación en forma de espuma. Una espuma de disolvente de este tipo se prepara, de preferencia, con ayuda de un mezclador de altas revoluciones, preferiblemente con adición de estabilizadores de espuma usuales. Como estabilizadores son adecuados, por ejemplo, polímeros hidrófilos, por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa.

20 La espuma se introduce en la mezcla de formulación, también de preferencia con agitación con lo que se obtiene una masa granulada.

Esta masa granulada se seca y a continuación se forma con ella la forma farmacéutica multiparticulada, por ejemplo mediante peletización.

25 El secado y conformado puede realizarse preferentemente según se indica más arriba. El procedimiento según la invención también puede realizarse de modo que se añade tanto disolvente a la mezcla de formulación que se produce una pasta que se puede conformar.

Esta pasta puede separarse en masas parciales antes o después de su secado que se puede llevar a cabo según se indica más arriba.

30 Estas masas parciales pueden conformarse en forma de cordones que se pueden obtener con ayuda de un colador o un moldeador de cordones. Preferentemente se separan los cordones secos y se conforman, por ejemplo mediante peletización, para obtener la forma farmacéutica.

También es posible procesar la pasta para obtener una estructura plana y troquelar la forma farmacéutica desde la estructura plana.

35 La pasta se procesa ventajosamente con ayuda de una extrusora donde, según el diseño de la extrusora, se producen estos cordones o estas estructuras planas que se separan mediante un golpe o corte o troquelado. Las masas parciales individuales se pueden conformar o troquelar según se indica más arriba para obtener la forma farmacéutica definitiva. Los dispositivos correspondientes son bien conocidos por el experto del sector.

40 Las formas farmacéuticas multiparticuladas en su forma definitiva son provistas, en cualquier caso, todavía eventualmente con las cantidades (restantes) del componente (E) y en caso dado con los aditivos (B2) antes de envasar las dosis individuales o comprimirlas. El procedimiento de disolución según la invención puede realizarse de modo continuo o discontinuo.

45 También es posible añadir a la mezcla de la formulación tanto disolvente que como mínimo se disuelva el componente polimérico (C). Preferentemente se procesa una solución o dispersión/suspensión de este tipo para obtener una estructura plana, para lo que se utiliza de preferencia una extrusora de boquilla plana o se vierte la solución sobre una base lisa, plana.

Una vez secada la estructura plana según se indica más arriba, se pueden preparar a partir de ella las formas farmacéuticas multiparticuladas mediante troquelado o calandrado. También es posible producir cordones con la solución, según se indica más arriba, y separarlos, preferentemente después de secado, y conformarlos para obtener la forma farmacéutica.

Alternativamente, la solución puede dividirse también en cantidades parciales tales que cada una corresponde, después del secado, a la masa de una unidad de la forma farmacéutica, para lo cual se utilizan preferiblemente moldes ya preparados correspondientes a la forma de una unidad de la forma farmacéutica.

5 Si la solución se divide en cantidades parciales opcionales, se pueden unir de nuevo, en caso dado, las cantidades parciales después del secado para obtener unidades de dosificación que se pueden envasar, por ejemplo en cápsulas, o comprimir para formar pastillas.

10 Preferentemente, las mezclas de formulación con adición del disolvente se procesan a temperaturas de 20°C a 40°C, donde no se aplican temperaturas superiores, además de para el secado para eliminación del disolvente y dispersantes eventualmente presentes. La temperatura para el secado ha de elegirse de modo que quede por debajo de la temperatura de descomposición de los componentes. Despues del conformado de la forma farmacéutica se puede realizar, en caso dado, otro secado según el secado arriba descrito.

También son posibles combinaciones de los diferentes pasos del procedimiento de las variantes de procedimiento arriba dadas para preparar la forma farmacéutica según la invención.

15 Las formas farmacéuticas multiparticuladas según la invención preferentemente tienen una cubierta del disgregante (E) para garantizar la liberación de IR del principio activo. Al menos es ventajoso mezclar las partículas, preferentemente pastillas de la forma farmacéutica según la invención, con un disgregante (E) y diluir la mezcla con otro material de carga (B2), como celulosa microcristalina, estearato de magnesio, dihidrogenofosfato de calcio, lactosa, éster de ácido graso, manitol, hidroxipropilmelcelulosa, celulosa en polvo, talco, dióxido de silicio, collidona, éster de azúcar y/o polivinilpirrolidona. Estas mezclas pueden envasarse como unidad de dosificación en cápsulas, bolsitas o sobres o se pueden preparar con las mezclas gránulos masticables, pastillas de dispersión o pastillas IR. Con especial preferencia, las partículas, las pastillas de la forma farmacéutica según la invención tienen un recubrimiento que comprende al menos un disgregante (E) aplicado mediante recubrimiento en polvo o de película. Las unidades de dosificación indicadas pueden tener además, según la finalidad de aplicación, sustancias aromáticas, sustancias efervescentes, azúcar, edulcorantes y/o colorantes.

20 Si la forma farmacéutica según la invención contiene el componente (c) y/o (e), se ha de elegir la dosificación de modo que, con una aplicación oral prevista, no se produzca ningún efecto negativo. Si, sin embargo, la dosificación prevista se sobrepasa en caso de uso indebido, se producen náuseas o vómitos o mal sabor. El experto del sector puede determinar mediante sencillos ensayos previos la correspondiente cantidad del componente (c) y/o (e) que el paciente todavía puede tolerar con una aplicación oral prevista.

25 Sin embargo, en la medida en la que no se ha previsto la utilización de los componentes (b) y/o (c) y/o (e) para asegurar la forma farmacéutica, independientemente de la posibilidad de pulverización prácticamente imposible de la forma farmacéutica según la invención, estos componentes deberían utilizarse preferentemente en una dosificación tan alta que provoquen un efecto negativo intensivo en el abusador con un uso indebido de la forma farmacéutica. Esto se consigue, preferiblemente, por una separación física, como mínimo, del principio activo o los principios activos de los componentes (b) y/o (c) y/o (e), donde el principio activo o los principios activos están presentes, preferiblemente, como mínimo en una subunidad (X) y los componentes (b) y/o (c) y/o (e) en como mínimo una subunidad (Y), y donde los componentes (b), (e) no desarrollan su acción con la aplicación prevista de la forma farmacéutica durante la toma y/o en el cuerpo y donde los demás componentes de la formulación, particularmente el componente (C) y eventualmente (D) y (E) son idénticos.

30 En el caso de que la forma farmacéutica según la invención tenga como mínimo 2 de los componentes (b) y (c) o (e), éstos pueden estar presentes en la misma subunidad o en subunidades diferentes (Y). Preferentemente todos los componentes (b), (c) y (e) en caso de estar presentes están incluidos en una y la misma subunidad (Y). Subunidades en el sentido de la presente invención son formulaciones fijas que contienen en cada caso, además de los auxiliares conocidos por el experto del sector, el o los principios activos, como mínimo un polímero (C) y como mínimo un disgregante (E), el componente (D) eventualmente existente y, en caso dado como mínimo uno de los componentes eventualmente presentes (a) y/o (e) o, en cada caso como mínimo un polímero (C) y, eventualmente, (D) y como mínimo un disgregante (E) y el (los) antagonista(s) y/o el emético (los eméticos) y/o el componente (d) y/o el componente (e) y, en caso dado, como mínimo uno de los componentes (a) eventualmente presente. Aquí ha que tenerse en cuenta que cada una de las subunidades mencionadas se formulan según los procedimientos antes indicados

35 Una ventaja esencial de la formulación separada de los principios activos de los componentes (b) o (c) o (e) en subunidades (X) y (Y) de la forma farmacéutica según la invención es que, con una aplicación prevista, prácticamente no se liberan los componentes (b) y/o (c) y/o (e) durante la toma y/o en el cuerpo o solamente se liberan en cantidades tan insignificantes que no desarrollan ningún efecto perjudicial para el paciente o el éxito de la terapia o durante el paso por el cuerpo del paciente solamente entran en aquellas zonas de liberación

en las que no existe una resorción suficiente para su efectividad. De preferencia prácticamente no se liberan en el cuerpo del paciente los componentes (b) y/o (c) y/o (e) con una aplicación prevista de la forma farmacéutica o no son apreciados por el paciente.

5 El experto del sector entiende que los condicionantes arriba mencionados pueden variar en función de los componentes (b), (c) y/o (e) utilizados en cada caso y de la formulación de las subunidades o de la forma farmacéutica. La formulación óptima para la correspondiente forma farmacéutica puede determinarse mediante sencillos ensayos previos. Lo decisivo es que las correspondientes subunidades contengan el polímero (C), el dispersante (E) y, eventualmente, el componente (D) y se formulen de la manera arriba indicada.

10 Si, en contra de lo previsto, los abusadores tuvieran éxito en triturar la forma farmacéutica según la invención con los componentes (b), (c) y/o (e) en subunidades (Y) para el abuso del principio activo y obtener un polvo que se extrae con un medio adecuado de extracción, se obtendría también el correspondiente componente (b), (c) y/o (e) además del principio activo, en una forma en la que no se puede separar de manera sencilla del principio activo, de modo que al aplicar la forma farmacéutica manipulada, especialmente en caso de una administración oral y/o parenteral, el correspondiente componente desarrollaría su actividad con la toma o en 15 el cuerpo y, adicionalmente, uno de los componentes (b) y/o (c) y/o (e) provocaría un efecto correspondientemente negativo en el abusador o un intento de extraer el principio activo produciría un rechazo por la coloración e impediría así el abuso de la forma farmacéutica.

20 La formulación de una forma farmacéutica según la invención en la que se ha realizado una separación física del principio activo o de los principios activos de los componentes (b), (c) y/o (e), preferentemente por la formulación en diferentes subunidades, puede realizarse de múltiples modos y maneras, pudiendo estar presentes las correspondientes subunidades en la forma farmacéutica según la invención, en cada caso, en una disposición física cualquiera entre sí, siempre que se cumplan las condiciones arriba indicadas en cuanto a la liberación del componente (b) y/o (c) y/o (e).

25 El experto del sector entiende que el/los componente(s) (a) eventualmente presente(s) pueden formularse preferiblemente tanto en las correspondientes subunidades (X) y (Y) como también en forma de subunidades individuales correspondientes a las subunidades (X) y (Y) en la forma farmacéutica según la invención, de modo que asegurar la forma farmacéutica contra el abuso y también la liberación del principio activo con una aplicación prevista no se ven afectados negativamente por el tipo de formulación y porque el polímero (c), el dispersante (E) y, eventualmente (D) se incluyan en la formulación y la formulación se realice según los 30 procedimientos arriba indicados para obtener la dureza necesaria.

35 En una forma de realización preferente de la forma farmacéutica según la invención, las dos subunidades (X) y (Y) están presentes en forma multiparticulada, siendo preferentes micropastillas, granulados, esferoides, perlas o gránulos, y se elige tanto para la subunidad (X) como también la (Y) la misma forma, es decir la configuración, para que no sea posible una separación de las subunidades (X) y (Y), por ejemplo por selección mecánica. Preferentemente las formas multiparticuladas tienen un tamaño en el rango de 0,1 a 5 mm, preferentemente de 0,2 a 3 mm.

40 La forma farmacéutica según la invención está presente en forma multiparticulada, preferentemente en forma de micropastillas, granulados, esferoides, perlas o gránulos, en caso dado como unidad de dosificación envasada en cápsulas o comprimida en pastillas para la administración oral. Las formas multiparticuladas tienen preferiblemente un tamaño en el rango de 0,1 a 5 mm, particularmente preferido en el rango de 0,2 a 3 mm (método de determinación según la disertación publicada "Systematische Untersuchungen zur Eignung von kappa-Carrageenan als Pelletierhilfstoff in der Feutextrusion/Sphäronisation" como auxiliar de peletización en la extrusión/esferonización en húmedo), páginas 16, 21-23 de Markus Thommes en la "Deutsche Bibliothek" en la Deutsche Nationalbibliographie, 1^a edición, editorial Cuvillier Verlag, Göttingen, 2006).

45 Las subunidades (X) y (Y) en forma multiparticulada también pueden envasarse preferentemente en una cápsula, una bolsita o un sobre o comprimirse en forma de pastillas, donde las subunidades (X) y (Y) también se conservan en las unidades de dosificación resultantes.

Las correspondientes subunidades (X) o (Y) con configuración idéntica tampoco deberían poderse diferenciar visualmente para que el abusador no pueda separarlas mediante una sencilla clasificación.

50 Preferentemente la liberación de los componentes (b), (c) y/o (e) desde la subunidad de la forma farmacéutica según la invención se impide con ayuda de una cubierta, de modo que la subunidad puede estar hecha de materiales usuales conocidos por el experto del sector, siempre que contenga como mínimo un polímero (C) y, en caso dado (D), para cumplir las condiciones en cuanto a la dureza de la forma farmacéutica según la invención y que contenga un dispersante (E).

Preferentemente para la cubierta se pueden utilizar los materiales indicados a continuación.

Los materiales preferidos son aquellos elegidos del grupo que comprende alquilcelulosas, hidroxialquilcelulosas, glucanos, escleroglucanos mananos, xantanos, copolímeros de polibis(p-carboxifenoxi)propano y ácido sebálico, de preferencia en una relación molar 20:80 (obtenible en el mercado

5 bajo el nombre 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 polialquíleno, tereftalados de polialquíleno, alcoholes de polivinilo, polivinil éteres, polivinil ésteres, polivinilos halogenados, poliglicoólicos, polisiloxano, poliuretanos, sus copolímeros y sus mezclas.

10 Los materiales especialmente preferentes se pueden elegir del grupo que comprende metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxibutilmetilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa (de bajo, medio o alto peso molecular), acetatopropionato de celulosa, acetobutirato de celulosa, acetotftalato de celulosa, carboximetilcelulosa, triacetato de celulosa, sulfato de celulosa-sodio, polimetilmecatrilato, polietilmecatrilato, polibutilmetacrilato, polisobutilmecatrilato, polihexilmecatrilato, 15 polisisodecilmecatrilato, polilaurylmecatrilato, polifenilmecatrilato, polimetilmecatrilato, polisopropilmecatrilato, polisisobutilmecatrilato, polioctadecilmecatrilato, 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 Los copolímeros especialmente adecuados se pueden elegir del grupo que comprende copolímeros de butilmecatrilato e isobutilmecatrilato, 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 especialmente idóneos para la formulación de una cubierta son la policaprolactona rellena de almidón (WO98/20073), poliesteramidas alifáticas (DE 19 753 534 A1, DE 19 800 698 A1, EP 820698 A1), poliesteruretanos alifáticos y aromáticos (DE 19822979), polihidroxialcanoatos, en particular polihidroxibutirato, polihidroxivaleratos, caseína (DE 4 309 528), poliláctidas y copoliláctidas (EP 0 980 894 A1).

30 En caso dado se pueden mezclar los materiales arriba mencionados con otros auxiliares usuales conocidos por el experto del sector, preferentemente seleccionados del grupo que comprende plastificantes, agentes de deslizamiento, antioxidantes, por ejemplo monoestearato de glicerilo, derivados semisintéticos de triglicéridos, glicéridos semisintéticos, aceite de ricino hidrogenado, glicerin-palmitoestearato, glicerin-behenato, polivinilpirrolidona, gelatina, estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato sódico, talco, benzoato sódico, ácido bórico y sílice coloidal, ácidos grasos, triglicéridos sustituidos, glicéridos, polioxialquilenglicoles, polialquilenglicoles y sus derivados.

35 La forma farmacéutica según la invención tiene una liberación IR del principio activo según se define más arriba. Por tanto, es adecuada para un tratamiento en el que se ha de conseguir un inicio rápido del efecto, por ejemplo para el tratamiento del dolor.

Método para determinar la resistencia a la rotura

Para comprobar si un material se puede utilizar como componente (C) ó (D) se prensa el material formando una pastilla con un diámetro de 10 mm y una altura de 5 mm con una fuerza de 150 N y a una temperatura que 40 corresponde como mínimo al punto de reblandecimiento del material, y se realiza la determinación con ayuda de un diagrama DSC del material. Con esta pastilla así preparada se realiza la determinación según el método para la determinación de la resistencia a la rotura de la pastilla publicado en la Farmacopea Europea 1997, página 143, 144 Método nº 2.9.8 utilizando el conjunto de aparatos indicado a continuación. Como conjunto de aparatos para la medición se utiliza una máquina de ensayo de materiales Zwick "Zwick Z 2.5", una máquina 45 de ensayo de materiales Fmax 2,5 kN con un recorrido de travessas máximo de 1.150 mm que se ajusta mediante una estructura con ayuda de una columna y un husillo, un espacio libre de trabajo hacia atrás de 100 mm y una velocidad de ensayo ajustable entre 0,1 y 800 mm/min y un software testControl. Se utiliza un troquel con insertos roscados y un cilindro (diámetro 10 mm), un sensor de fuerza, Fmax 1 kN, diámetro 8 mm, clase 0,5 a partir de 10N, clase 1 a partir de 2N según ISO 7500-1, con certificado de homologación del fabricante M 50 según DIN 55350-18 (Zwick-Bruttokraft Fmax, 145 N) (todos aparatos de la firma Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, Alemania) con la referencia de pedido BTC-FR2.5TH.D08 para las máquinas de ensayo, la referencia de pedido BTC-LC 0050N. P01 para sensores de fuerza, la referencia de pedido BO 70000 S06 para el dispositivo de centrado.

- La figura 3 muestra la medición de la resistencia a la rotura de una pastilla, particularmente el dispositivo de ajuste (6) de la pastilla utilizado para este fin antes y durante la medición. Para este fin se sujetó fijamente la pastilla (4) con ayuda de dispositivos de sujeción de dos piezas entre la placa de presión superior (1) y la placa de presión inferior (3) del dispositivo, no mostrado, para la aplicación de fuerza, dispositivos de sujeción unidos 5 fijamente cada uno a la placa de presión superior o inferior después del ajuste de la distancia (5) necesaria para alojar y centrar la pastilla a medir (no mostrado). Para el ajuste de la distancia (5) pueden moverse horizontalmente hacia el exterior o el interior los dispositivos de sujeción de dos piezas en cada caso sobre la placa de presión sobre la que se apoya.

- 10 También se clasifican como resistentes a la rotura con aplicación de una fuerza determinada, las pastillas en las que no se puede detectar ninguna rotura, pero en las que eventualmente se ha producido una deformación sin división de la pastilla debido a la fuerza aplicada.

A continuación se explica la invención con ayuda de ejemplos. Estas explicaciones se han de considerar únicamente a modo ilustrativo y no como limitación de la idea general de la invención.

Ejemplos

- 15 En una serie de ejemplos se utilizó como principio activo clorhidrato de tramadol. Para facilitar el trabajo experimental se utilizó clorhidrato de tramadol, aunque el tramadol no es un principio activo habitual de potencial abuso y no está sujeto, por tanto, a la ley de estupefacientes. Además, el tramadol es un representante de la clase de opioides con una excelente solubilidad en agua.

Ejemplo 1

- 20 1.1 Preparación de gránulos

Composición de los gránulos:

		proporción [%]
Tramadol	50 mg	40%
Óxido de polietileo, NF 7 000 000 (MG) (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	50 mg	40%
(Metholose 90 SH, 100000 cP) Hidroxipropilmetylcelulosa (Shin-Etsu)	12,5 mg	10%
PEG 6000 (Polietilenglicol)	12,5 mg	10%

- 25 Se pesaron los componentes y se mezclaron en una mezcladora de caída libre durante 15 minutos. A continuación se extrujeron con una extrusora de doble husillo de la firma Leistritz Tipo ZSE 18HP-400 con microgranulador. Se utilizaron puntas excéntricas de husillo sinfín y un cono de desplazamiento. La placa de boquillas tenía ocho aberturas con un diámetro de 1,0 mm y la relación de longitud/diámetro era de 2,5. Los gránulos obtenidos tenían una longitud de $1 \text{ mm} \pm 20\%$. Los parámetros del proceso fueron los siguientes:

Temperatura del cilindro HZ1 teórica 40°C/real	39,8°C
Temperatura del cilindro HZ2 y HZ2	100°C
Temperatura del cilindro HZ4 a HZ8	120°C
Temperatura del cilindro HZ10	120°C
Temperatura del cilindro HZ11	140°C
Temperatura del producto en la parte de salida	134,1°C
Rendimiento	33,43 g/min
Revoluciones del husillo sinfín /1)min)	150/min

La resistencia a la rotura de los gránulos se determinó con el conjunto de aparatos mostrado en la figura 3 según el método arriba descrito. No apareció ninguna rotura al aplicar de una fuerza de 500 N. No fue posible triturar los gránulos con un martillo, tampoco era posible con ayuda de un mortero y una mano.

- 30 1.2 Preparación de cápsulas

Composición del relleno de las cápsulas

Gránulos realizados según ejemplo 1.1 ($\approx 50 \text{ mg Tramadol}$)	125 mg	95%
Crospovidona	6,3 mg	5%
Cantidad total	131,3 mg	100%

Los gránulos elaborados según 1.1 se mezclaron con crospovidona hasta obtener una mezcla homogénea. Esta mezcla se introdujo en cápsulas de gelatina del tamaño 0.

- 5 La liberación del tramadol *in vitro* desde la cápsula se determinó en un aparato agitador de paletas planas con plomada según la Pharm. Eur. La temperatura del medio de liberación era de 37°C y la velocidad en revoluciones del agitador era de 75 min⁻¹. Como medio de liberación se utilizaron 600 ml de solución tampón con un pH 1,2. La cantidad de tramadol liberada en el medio de disolución en cada momento se determinó de modo espectrofotométrico (a 271 nm).

Tiempo	Cantidad liberada del principio activo
15 min	56%
30 min	80%
45 min	89%

Ejemplo 2

- 10 2.1 Se utilizan gránulos preparados según el ejemplo 1.1.
 2.2 Composición del relleno de las cápsulas

Gránulos realizados según 1.1 (≈ 50 mg Tramadol)	125 mg	95%
Croscamelosa	6,3 mg	5%
Cantidad total	131,1 mg	100%

Los gránulos se mezclaron con croscarmellosa y llenaron en cápsulas de gelatina del tamaño 0.

- 15 La liberación *in vitro* del tramadol desde la cápsula se determinó en el aparato agitador de paletas planas con plomada según la Pharm. Eur. La temperatura del medio de liberación era de 37°C y la velocidad en revoluciones del agitador de 75 min⁻¹. Como medio de liberación se utilizaron 600 ml de solución tampón con un pH 1,2. La cantidad liberada en cada momento del principio activo en el agente de disolución se determinó de forma espectrofotométrica (hasta 271 nm).

Tiempo	Cantidad liberada del principio activo
15 min	44%
30 min	71%
45 min	82%

Ejemplo 3

- 3.1 Se utilizaron gránulos preparados según el ejemplo 1.
 3.2 Composición del relleno de las cápsulas

Gránulos realizados según 1.1 (≈ 50 mg Tramadol)	125 mg	73,8%
Crospovidona	6,3 mg	3,7%
Celulosa microcristalina (Avicel PH101)	37,5 mg	22,1%
Esteárate de magnesio	0,6 mg	0,4%
Cantidad total	169,4 mg	100%

- 20 Se mezclaron los gránulos con croscarmellosa, celulosa microcristalina y esteárate de magnesio y se llenaron en cápsulas de gelatina del tamaño 0.

- 25 La liberación *in vitro* del tramadol desde la cápsula se determinó en el aparato agitador de paletas planas según la Pharm Eur. La temperatura del medio de liberación era de 37°C y la velocidad en revoluciones del agitador de 75 min⁻¹. Como medio de liberación se utilizaron 600 ml de solución tampón con un pH 1,2. La cantidad liberada de principio activo en cada momento en el agente de disolución se determinó de modo espectrofotométrico (a 271 nm).

Tiempo	Cantidad liberada del principio activo
15 min	70%
30 min	88%
45 min	92%

Ejemplo 4

- 4.1 Se utilizaron los gránulos preparados según el ejemplo 1.1.
 4.2 Composición del relleno de las cápsulas

Gránulos realizados según 1.1 (\approx 50 mg Tramadol)	125 mg	66,7%
Croscarmellosa	6,25 mg	3,3%
Celulosa microcristalina (Avicel PH101)	50,0 mg	26,7%
Hidrogenofosfato de calcio	6,25 mg	3,3%
Cantidad total	187,5 mg	100%

Los gránulos se mezclaron con los adyuvantes y llenaron en cápsulas de gelatina del tamaño 0.

La liberación *in vitro* del tramadol desde la cápsula se determinó en el aparato agitador de paletas planas con plomada según la Pharm Eur. La temperatura del medio de liberación era de 37°C y la velocidad en revoluciones del agitador de 75 min⁻¹. Como medio de liberación se utilizaron 600 ml de solución tampón con un pH de 1,2.

- 5 La cantidad liberada del principio activo en cada momento en el agente de disolución se determinó de modo espectrofotométrico (a 271 nm).

Tiempo	Cantidad liberada del principio activo
15 min	51%
30 min	80%
45 min	88%

Ejemplo 5

- 5.1 Se utilizaron los gránulos preparados según el ejemplo 1.1.

- 5.2 Composición del relleno de las cápsulas

Gránulos realizados según 1.1 (\approx 50 mg Tramadol)	125 mg	95,2%
Crospovidona micronizada	6,25 mg	4,8%
Cantidad total	131,25 mg	100%

- 10 Se mezclaron la crospovidona (micronizada) y componentes en un mezclador de alto cizallamiento (Diosna Laborganulator 4) durante 15 minutos. Los gránulos recubiertos se llenaron en una cápsula de gelatina del tamaño 0.

- 15 Se determinó la resistencia a la rotura de los gránulos según el método arriba descrito con el conjunto de aparatos indicados en el mismo. Con una aplicación de fuerza de 500 N no se apareció ninguna rotura. No fue posible triturar los gránulos con un martillo. Tampoco era posible con ayuda de un mortero y mano.

La liberación *in vitro* del tramadol desde la cápsula se determinó en un aparato agitador de paletas planas con plomada según la Pharm Eur. La temperatura del medio de liberación era de 37°C y la velocidad en revoluciones del agitador era de 75 min⁻¹. Como medio de liberación se utilizaron 600 ml de solución tampón con un pH 1,2. La cantidad de principio activo liberada en el agente de disolución en cada momento se determinó de modo espectrofotométrico (a 271 nm).

- 20

Tiempo	Cantidad liberada del principio activo
15 min	52%
30 min	77%
45 min	86%

Ejemplo 6

- 6.1 Preparación de los gránulos

- Composición de los gránulos

	por carga de cápsula	Proporción [%]
Tramadol HCl	50 mg	45%
Óxido de polietileno 7 000 000 (MG) (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	44,4 mg	40%
Macrogol 6000 (polietilenglicol 6000 BASF)	11,1 mg	10%
Crospovidona	5,6 mg	5%

- 25 Se pesaron los componentes y se mezclaron durante 15 minutos en un mezclador de caída libre. A continuación se extruyeron con ayuda de una extrusora de doble husillo de la firma Leistritz Tipo ZSE 18HP40D. Se utilizaron puntas excéntricas de husillo y un cono de desplazamiento. La placa de boquillas tenía ocho aberturas con un diámetro de 1,0 mm, donde la relación de longitud/diámetro era de 2,5. Los gránulos tenían una longitud de 1 mm \pm 20%. Los parámetros de extrusión fueron los siguientes:

Temperatura del cilindro HZ1 teórica 40°C/real	39,8°C
Temperatura del cilindro HZ2 y HZ2	100°C

Temperatura del cilindro HZ4 a HZ8	120°C
Temperatura del cilindro HZ10	120°C
Temperatura del cilindro HZ11	140°C
Temperatura del producto en la parte de salida	134,1°C
Rendimiento	33,43 g/min
Revoluciones del husillo sinfín (1/min)	150/min

La resistencia a la rotura de los gránulos se determinó según el método arriba descrito con el conjunto de aparatos allí indicado. Con una fuerza aplicada de 500 N no se produjo ninguna rotura. No fue posible triturar los gránulos con un martillo. Tampoco fue posible con ayuda de un mortero y mano.

6.2 Composición del relleno de las cápsulas

Gránulos realizados según 6.1 (\approx 50 mg Tramadol)	111 mg	100%
Cantidad total	111 mg	100%

- 5 Los gránulos preparados según 6.1 se llenaron en cápsulas de gelatina de tamaño 0.

La liberación *in vitro* del tramadol desde la cápsula se determinó en el aparato agitador de paletas planas con plomada según la Pham Eur. La temperatura del medio de liberación era de 37°C y la velocidad de revoluciones del agitador de 75 min⁻¹. Como medio de liberación se utilizaron 600 ml de solución tampón con un pH 1,2. La cantidad de principio activo liberada en cada momento en el agente de disolución se determinó de modo 10 espectrofotométrico (a 271 nm).

Tiempo	Cantidad liberada del principio activo
15 min	55%
30 min	77%
45 min	87%

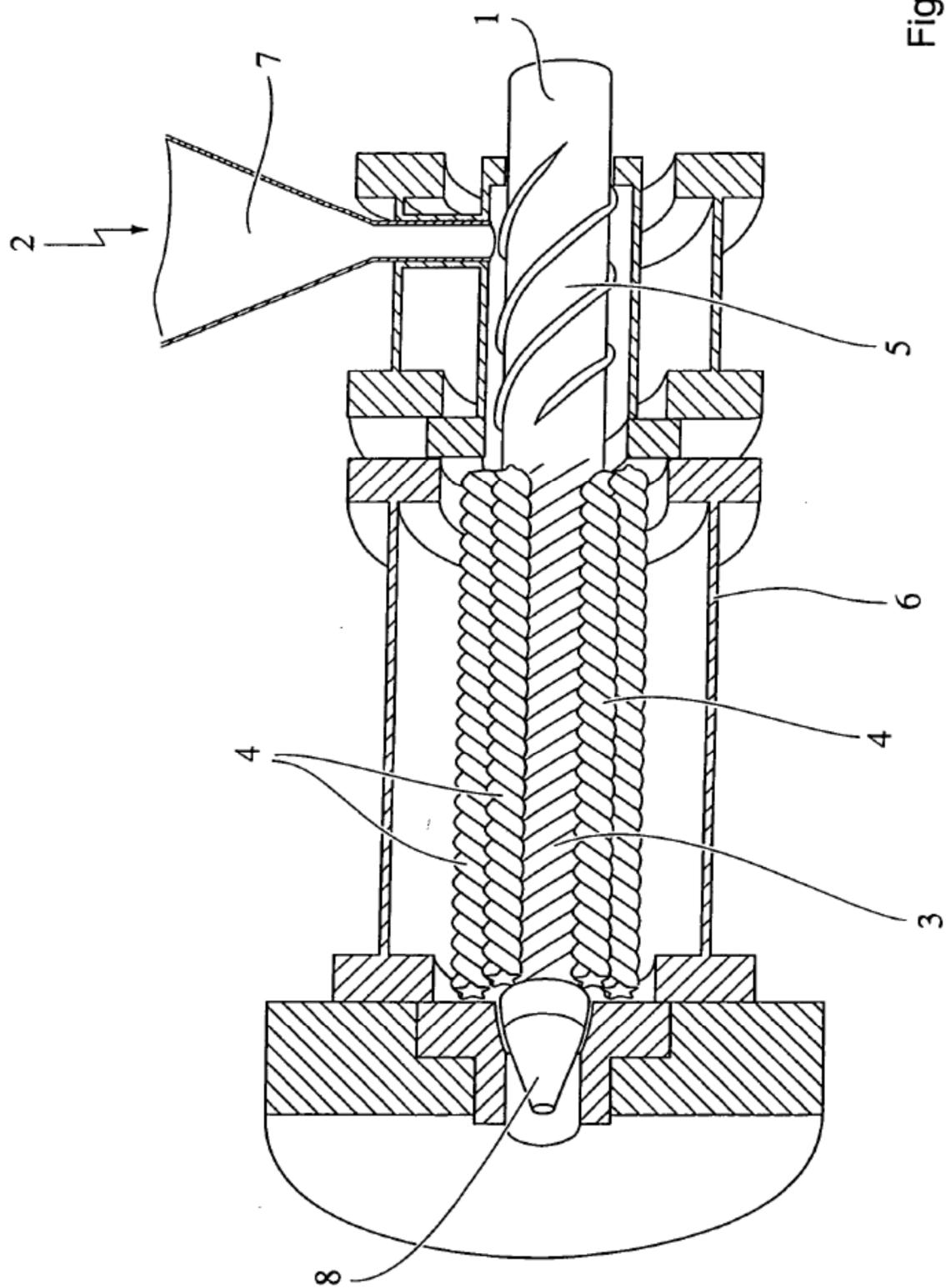
Reivindicaciones

1. Forma farmacéutica multiparticulada con mayor dificultad para el uso indebido que comprende:
 - como mínimo un principio activo de potencial abuso (A) que tiene un efecto psicotrópico elegido del grupo de los opioides;
 - como mínimo un polímero (C) sintético o natural;
 - en caso dado, como mínimo una cera (D) natural, semisintética o sintética;
 - como mínimo un disgregante (E) mezclado, como mínimo parcialmente, con las partículas de la forma farmacéutica;
 - un auxiliar adicional (B2) que no forma parte integrante de las partículas, elegido del grupo de las sustancias de carga, y
 - en caso dado uno o varios auxiliares diferentes (B) fisiológicamente compatibles,

donde las diferentes partículas de la forma farmacéutica tienen una resistencia a la rotura mínima de 500 N, medida según Pharm. Eur., y una liberación del principio activo mínima del 75% después de 45 minutos medida según Pharm. Eur. en un aparato agitador de paletas planas con plomada en 600 ml de una solución tampón acuosa con un pH 1,2 a 37°C y 75 revoluciones por minuto.
2. Forma farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque está en forma de micropastillas, microcomprimidos, granulados, esferoides, perlas o comprimidos.
3. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizada porque como polímero (C) está presente como mínimo un polímero elegido del grupo que comprende óxidos de polialquíleno, polietilenos, polipropilenos, cloruros de polivinilo, policarbonatos, poliestirenos, poliacrilatos y sus copolímeros.
4. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque como polímero (C) está presente como mínimo un óxido de polialquilo elegido del grupo que comprende óxidos de polimetileno, óxidos de polietileno, óxidos de polipropileno, sus copolímeros, sus copolímeros en bloque y sus mezclas, preferentemente como mínimo un óxido de polietileno.
5. Forma farmacéutica según la reivindicación 3 ó 4, caracterizada porque el óxido de polialquíleno tiene un peso molecular mínimo de $0,5 \cdot 10^6$ basado en mediciones reológicas.
6. Forma farmacéutica según la reivindicación 5, caracterizada porque el óxido de polialquíleno tiene un peso molecular mínimo de $1 \cdot 10^6$ basado en mediciones reológicas.
7. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque tiene un del 0,1 al 15% en peso, preferentemente del 1 al 10% en peso, en particular del 3 al 7% en peso de como mínimo un disgregante (E), con respecto peso total de la forma farmacéutica.
8. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el disgregante presente (E) es un disgregante elegido del grupo que comprende carboximetilcelulosa sódica reticulada (Croscamellosa), almidón de maíz modificado, carboximetilalmidón sódico, polivinilpirrolidona reticulada (Crosppovidona).
9. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque como otros auxiliares (B) son auxiliares de formulación (B1).
10. Forma farmacéutica según la reivindicación 9, caracterizada porque como auxiliar adicional de formulación (B1) está presente como mínimo un compuesto preferentemente estable a la temperatura elegido del grupo que comprende plastificantes, antioxidantes, estabilizadores redox y cargas.
11. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque como adyuvante adicional (B2) está presente una sustancia de carga elegida del grupo que comprende celulosa microcristalina, hidrogenofosfato de calcio, azúcar, como lactosa, celulosa en polvo y/o polivinilpirrolidona.
12. Procedimiento para la preparación de una forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 11 que comprende los siguientes pasos de procedimiento:

- i)
- a. Mezcla de los componentes (A), (C), en caso dado (B1), en caso dado (D) y, en caso dado como mínimo parte del disgregante (E).
 - b. En caso dado, preformado de la mezcla obtenida en el paso a), preferentemente bajo el efecto de calor y/o una fuerza sobre la mezcla obtenida en a), sin reblandecimiento del componente (C).
 - c. Endurecimiento de la mezcla bajo el efecto de calor y una fuerza, donde el calor se aplica durante y/o antes de la aplicación de fuerza y que basta para calentar el componente (C) como mínimo hasta su punto de reblandecimiento.
 - 10 d. División de la mezcla endurecida en masas parciales.
 - e. Separación de las masas parciales endurecidas y eventualmente formadas.
 - f. Mezcla con la parte del disgregante (e) restante de a) y otros adyuvantes (B2).
 - g. Y eventualmente conformado final o envasado por unidad de dosis de la forma farmacéutica;
 - o
- 15 a. Mezcla de los componentes (A), (C), en caso dado (B1), en caso dado (D) y eventualmente como mínimo parte del disgregante (E) con adición de un disolvente para el polímero (C), al menos en cantidades tales que la mezcla se humedece al mismo tiempo y puede conformarse.
- 20 b. División de la masa moldeable antes o después del secado en masas parciales.
- c. Separación de las masas parciales y, eventualmente, las formas obtenidas después de otra división.
- d. Mezcla con la parte del disgregante (E) restante de a) y otros adyuvantes (B2) y
- e. En caso dado conformado final y/o envasado por unidades de dosis de la forma farmacéutica.

Fig. 1



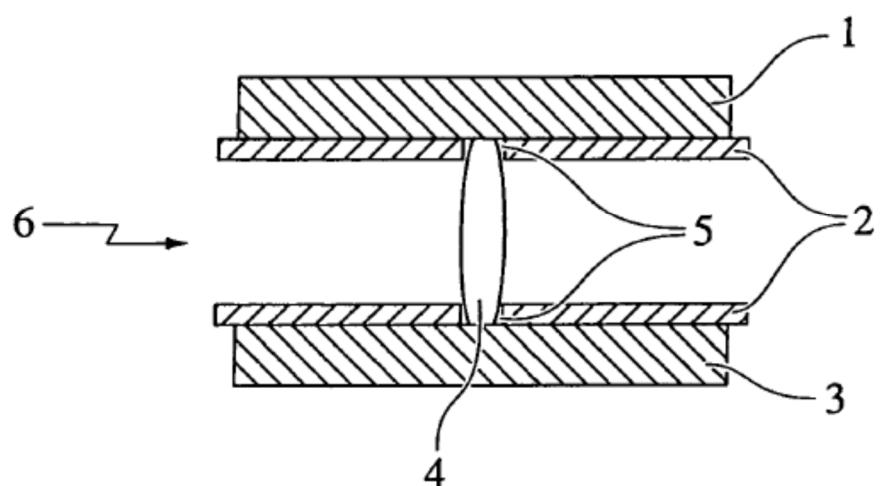
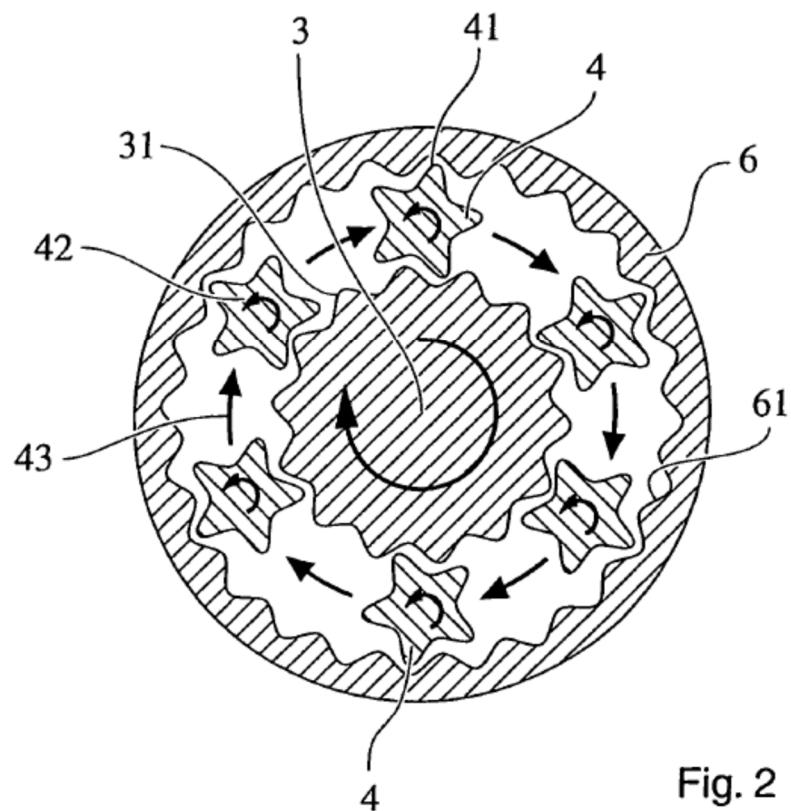


Fig. 3