



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-10699

54. TÍTULO

Forma de administración a
prueba de Abuso.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

AGIK 9/20, 31/485, 31/515
31/5513

71. SOLICITANTE

Grünenthal GmbH.

DOMICILIO

Aachen, Alemania

74. APODERADO

Lilia Maria Rodriguez D' Aleman

22. BOGOTÁ, D. C.,

Feb. 3/06.

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 06-03-2006

1) SOLICITUD DE:

☒ Patente de invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2) LICITANTE
(71)

Nombre: GRÜNENTHAL GMBH
Dirección: Zieglerstrasse 6; 52078
Aachen, Alemania
Nacionalidad o domicilio: Aachen,
Alemania
Lugar de constitución: Alemania

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ **NIT:** ☒

C.E. ☐ **OTRO** ☐

Cual _____

NÚMERO

Teléfono: _____ **Fax:** _____
E. Mail: _____

3) REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ
D'ALEMAN

Dirección: Carrera 11 N°. 86-53 Piso 6
Bogotá D.C.

Teléfono: 6181088 **Fax:** 6350824
E. Mail: info@clarkernodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ **NIT:** ☐

C.E. ☐ **OTRO** ☐

NÚMERO: 41.654.882
TP: 20824 CSJ

4) INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: 1. BARTHLOMÄUS, Johannes; 2. KUGELMANN,
Heinrich
Dirección: 1. Burghöhenweg 5, 52080 Aachen, Alemania; 2.
Blücherplatz 7, 52068 Aachen, Alemania.
Nacionalidad o Domicilio: Todos los anteriores, alemanes

5) PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/008793 **Fecha:** Agosto 5, 2004

Publicación Internacional No. WO2005/016314 A1 **Fecha:** Feb. 24, 2005

6) Título (54) FORMA DE ADMINISTRACIÓN A PRUEBA DE ABUSO

7) Clasificación Internacional: A61K 9/20, 31/485, 31/515, 31/5513, A61K9/14, 9/50

8) PRIORIDAD

33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de
Solicitud

SI ☒ **NO** ☐

Alemania

Agosto 6, 2003

103 36 400.5

9) Comprobante de pago N°. 06-7,697 Fecha: Enero 30, 2006

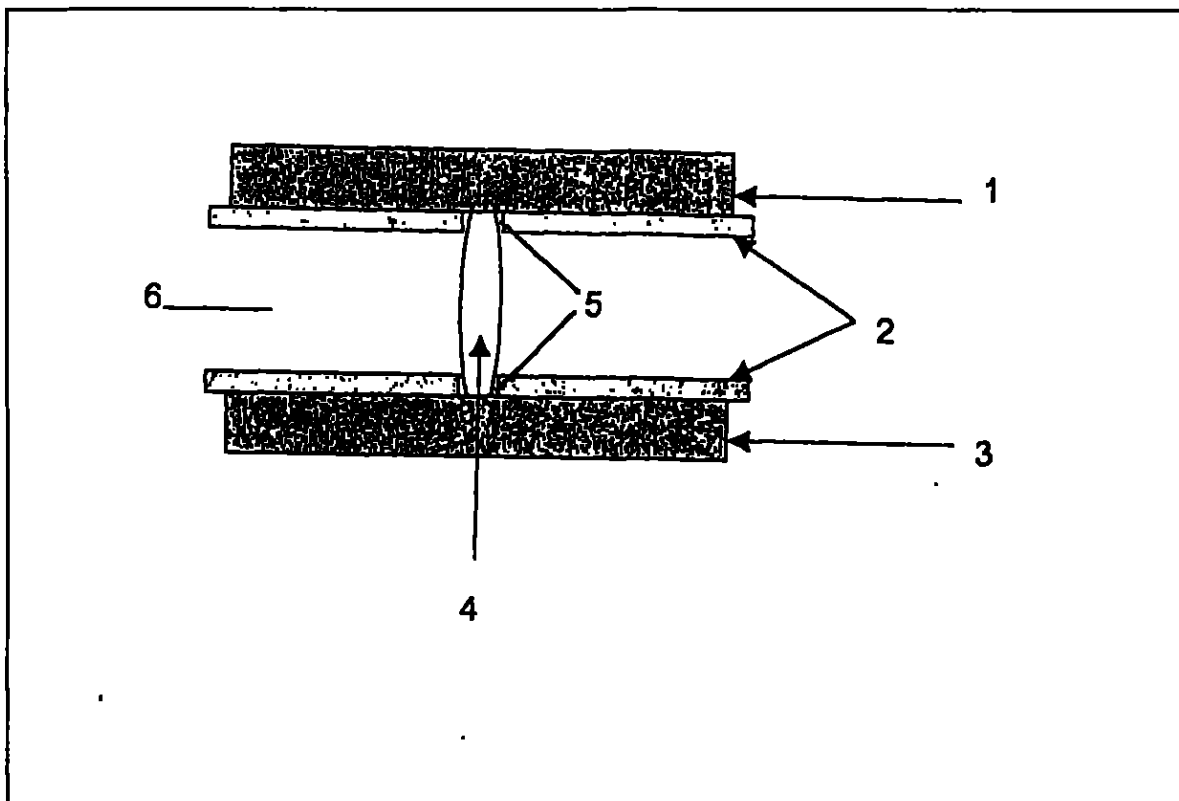
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario. Ver reverso de esta pagina

10)

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona Jurídica
- ☒ Poderes, si fuera el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicación, Dibujo).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicación, Dibujo)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredita la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cm
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros:
 1. Solicitud PCT
 2. Reporte de Búsqueda

11) FIGURA CARACTERÍSTICA:



12) Solicitud concesión de la patente,

NOMBRE: DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:

[Handwritten signature]

C.C. 41.654.882 de Bogotá TP 20824 CSJ

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario. Ver reverso de esta página

P 9729 P. 753.
3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 7,697
FECHA : ENERO 30 DE 2006

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 80010659 00000000 Folios: 08
Fecha (MM): 2006-02-03 17:01:21
Tramite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NAL1 431 PRESENTAL
Dependencia: 2020 DIVISION DE MARCAS COMERCIALES

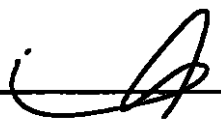
CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	49044332	30/01/2006	6,589,000.

C O N C E P T O

NT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



GEX 3053 CO

4

COLOMBIA

Carrers 11 n° 93-43, Of. 404 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6350813-Fax: (57 1) 6350824-E-mail: clarkemodel@clarkemodel.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de

Una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

.) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y emblemas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.

*) Solicitar, transferir, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.

3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.

4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelares y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra de él(ella).

5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.

6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistír, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistír a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.

7) Ratificar o no la denuncia oficiosa.

8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

¿ los días de

Dr. Faquei (Managing Director)

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned Grünenthal GmbH

legal representative(s) of

an organization existing under the laws of Germany

and in present execution of its business activity, domiciled at
Zieglerstr. 6, DE-52078 Aachen, GERMANY

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

PCT/EP02/02169

1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domiciles, agreements and licenses.

2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.

3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.

4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations brought by the grantor or against him.

5) To register domain names before the competent entity.

6) To the effect of this mandate the above-named proxy are authorized to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and/or settle and take possession of the litigation related objet and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.

7) To ratify or not the officious agency.

8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with notifications and to designate judicial and extrajudicial attorney for this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Grünenthal GmbH, Zieglerstr. 6, DE-52078 Aachen, GER

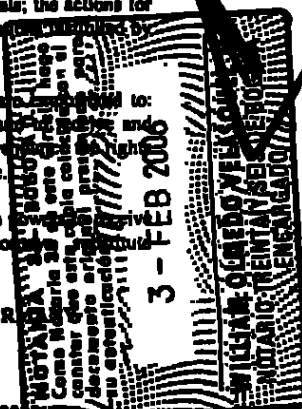
Granted and signed at Aachen

on this 1 day of April

of 20

ppa. Mr. Hellfeldt (Head of Patent Department)

Firma / signature



CERTIFICADO NOTARIAL

(Cuando el solicitante es SOCIEDAD)

(Powers of attorney granted in: El Salvador, Estados Unidos, México y Venezuela)

A los _____ días del mes de _____ de _____
el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado en _____
_____ firmó de su puño
y letra el documento que antecede.

2. Conoce al (a la) otorgante y que este (a) está legalmente capacitado para el otorgamiento.

3. El otorgante ha firmado el referido documento en su carácter de _____
de la persona jurídica _____

4. La citada persona jurídica con sede en _____ está legalmente constituida, que tiene actualmente existencia legal y que el acto para el cual se ha otorgado este poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. El otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, que esta es legítima y que está facultado para otorgar este poder.
6. las anteriores certificaciones de los puntos 3, 4 y 5, me constan porque he tenido a la vista los documentos auténticos.

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Cónsul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____ de _____
el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado en _____
_____ firmó en su presencia el documento que antecede, conoce al otorgante y que este está legalmente capacitado para el otorgamiento.

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Cónsul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

Para todos los demás países el Señor Cónsul de Colombia o ante quien se otorgue, debe expedir una certificación dejando constancia 1) de la existencia legal de la sociedad, 2) de que esta ejerce actualmente su objeto social, y 3) de que la persona o personas que otorgan el poder están facultadas para hacerlo, dejando constancia así mismo de que tuvo a la vista las pruebas que acreditan tales circunstancias.

**LEGALIZACIÓN POR EL CONSUL DE COLOMBIA
O POR APOSTILLA**

NOTARIAL CERTIFICATE

(When the applicant is a CORPORATION)

(Powers of attorney granted in: El Salvador, Mexico, U.S.A. and Venezuela)

This _____ day of _____
the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. Dr. Eric Paul Paques / Dr. Klaus Dieter Kurt Hellfeldt
(name of the person who signs the power of attorney)

of _____ legal _____ age and _____ domiciled in 52076 Aachen set his hand on the foregoing document.

2. The grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

3. The grantor has executed the foregoing document in his capacity of Managing Director / Head of Patent Department of the juridical person Grünenthal GmbH

4. The mentioned juridical person with place of business in Aachen, Zieglerstraße 6 is duly organized, has actual legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. The grantor has in fact the referred quality and that his/her representation is legal and that he/she is empowered to grant this power of attorney.

6. I have based the above certifications 3, 4 and 5 on the authentic documents which for such purpose were exhibited to me.

Notary Public
Johannes Schneider

NOTA: A continuación de lo anterior, el Cónsul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is an INDIVIDUAL)

On this _____ day of _____
the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. _____
(name of the person who signs the Power of Attorney)

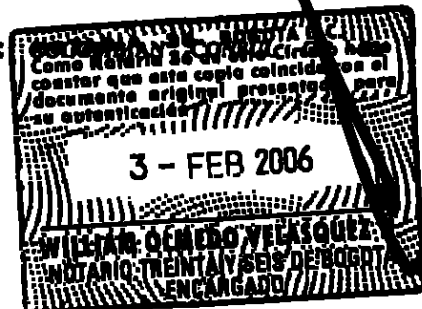
of legal age and domiciled at _____ signed in his presence the foregoing document, the grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

For all other countries the Colombian Consul or before who it is granted must issue a certification stating 1) the legal existence of the corporation, 2) that the corporate purposes are actually being accomplished, 3) that the person or persons who grant this Power of Attorney are empowered to do it. The Consul will certify also that the documents evidencing these circumstances were exhibited to him.

**LEGALIZATION BY THE
APOSTILLE.**



Urkundenrolle Nummer 864 für 2003

Die vorstehenden, vor mir gefertigten Unterschriften der mir von Person bekannten:

1. Herrn Dr. Eric Paul Pâques,
geboren am 16. Juni 1954,
wohnhaft Ronheider Berg 255 in 52076 Aachen,
2. Herrn Dr. Klaus Dieter Kurt Hellfeldt,
geboren am 31. Juli 1951,
wohnhaft Kesselstraße 35 in 52076 Aachen,

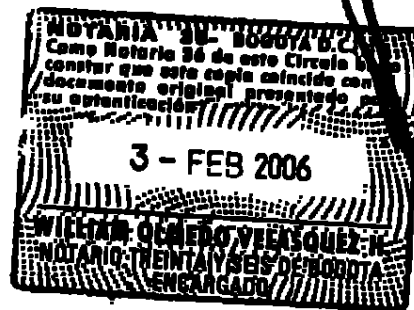
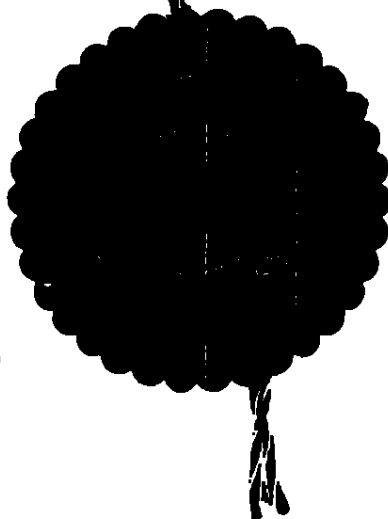
hier handelnd für die im Handelsregister Aachen unter HR B 3564 eingetragene Grünenthal GmbH in Aachen,

beglaubige ich hiermit.

Gleichzeitig bescheinige ich aufgrund heutiger Einsichtnahme in das Handelsregister des Amtsgericht Aachen HRB 354, dass Herr Dr. Eric Paul Pâques und Herr Dr. Klaus Dieter Kurt Hellfeldt gemeinsam zur Vertretung der Grünenthal GmbH in Aachen berechtigt sind.

Aachen den 2. Juni 2003


Notar



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Herrn Notar Schnelder

3. in seiner Eigenschaft als Notar in Aachen

4. sie ist versehen mit dem Dienstsiegel des Notars

Bestätigt

5. in Aachen 6. am 12. Juni 2003

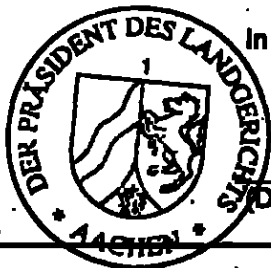
7. durch den Präsidenten des Landgerichts in Aachen

8. unter Nr. 91 aE - 10.005

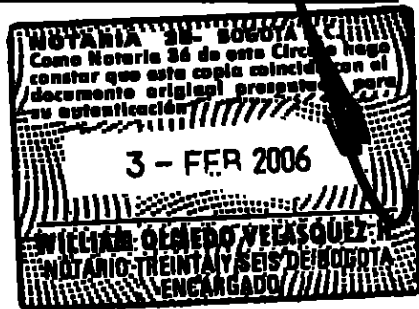
9. Stempel

10. Unterschrift:

In Vertretung



G. Schell
(Dr. Schell)



TRADUCCION OFICIAL NO. 9755

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de las legalizaciones en Alemán que se encuentran a continuación del poder escrito en español e inglés conferido a DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, tpa 20824 y a CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tpa 36448 por los señores Dr. Pâques y Dr. Hellfeldt, representantes legales de Grünenthal GmbH, domiciliada en Zieglerstr. 6, DE-52078 Aachen Alemania. Hay dos firmas ilegibles.

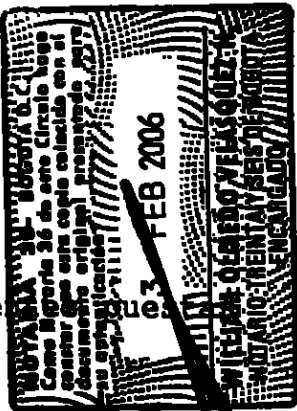
Sigue certificado notarial sobre la autenticidad de las firmas antecedentes y la existencia de la sociedad, firmado por el notario Johannes Schneider.

Protocolo notarial No. 864 de 2003

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes
ante mí por los señores

1. Dr. Eric Paul Pâques,

LUZ ARRIAGA DE HEREDIA
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Signature]
Resolución No.599 L. Justicia



9
nacido el 16 de junio 1954,

domiciliado en Ronheider Berg 255, 52076 Aachen,

2. Dr. Klaus Dieter Kurt Hellfeldt,

nacido el 31 de julio 1951,

domiciliado en Kesselstraße 35, 52076 Aachen,

quienes aquí obran en nombre de la firma Grünenthal GmbH,
domiciliada en Aachen, inscrita en el Registro Comercial de
Aachen bajo HR B 3564.

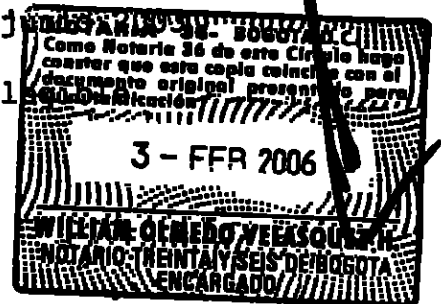
Igualmente certifico por haber tenido a la vista el Registro
de Comercio del Juzgado Municipal de Aachen 3546 (sic) que los
señores Dr. Eric Pâques y Dr. Klaus Dieter Hellfeldt, están
facultados para representar conjuntamente a la firma
Grünenthal GmbH, domiciliada en Aachen.

Aachen, 2 de junio 2006

Fdo.: firma il

Notario

(Hilo y oblea notarial)



LUZ ARRAGA DE HECHÉN
TRADUCTORA DE LENGUAJES OFICIAL
[Signature]
Resolución No. 000.000.000.000

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por el notario Schneider

3. Actuando en calidad de notario de Aachen

4. Lleva el sello del notario

Certificado

5. en Aachen

6. el 12 de junio 2003

7. por el Presidente del Tribunal Regional de Aachen

8. bajo el No. 91 aE - 10.005

9. Sello

10. Firma

El Presidente del Tribunal

Fdo.: ilegible

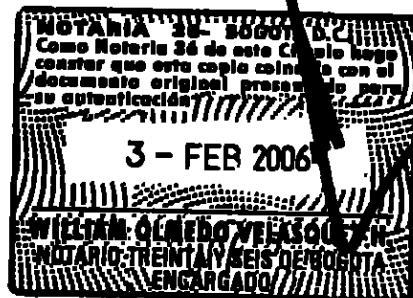
Regional de Aachen

(Dr. Scheiff)

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en
los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 23 de agosto 2003

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA Y INTERPRETE OFICIAL
[Firma]
Resolución No. 500 Min. Justicia



2-25-14
SABOTAGE 01:21:44

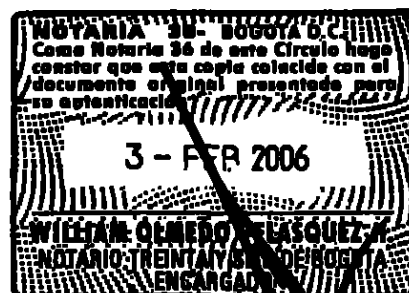
059735
W2 444100

CUYA FERIA SE RECEBERA
DOMINGO 2 DE AGOSTO
A LAS 10 DE LA MAÑANA

01/11/21 14:55:00 11-00007504

22 AUG 25 A 259

1847



(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
24. Februar 2005 (24.02.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/016314 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: A61K 9/20,
31/485, 31/515, 31/5513

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/008793

(22) Internationales Anmeldedatum:
5. August 2004 (05.08.2004)

(25) Erfindungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 36 400.5 6. August 2003 (06.08.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungstaaten mit Ausnahme von
US): GRÜENTHAL GMBH [DE/DE]; Zieglerstrasse 6,
52078 Aachen (DE).

(72) Erfinder, und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BARTHOLOMÄUS,
Johannes [DE/DE]; Burghöhenweg 5, 52080 Aachen
(DE). KUGELMANN, Heinrich [DE/DE]; Bücherplatz
7, 52068 Aachen (DE).

(74) Anwälte: WOLFF, Felix usw.; Kutzenberger & Wolff,
Theodor-Heuss-Ring 23, 50668 Köln (DE).

(81) Bestimmungstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Bestimmungstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

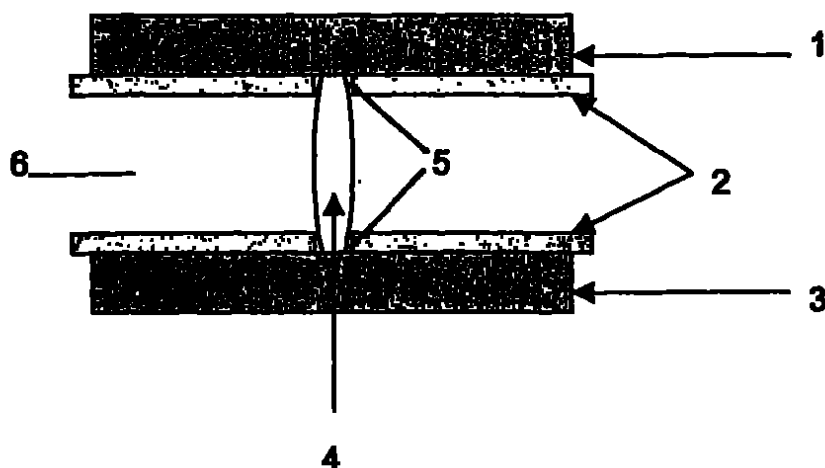
Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: FORM OF ADMINISTRATION SECURED AGAINST MISUSE

(54) Bezeichnung: GEGEN MISSBRAUCH GESICHERTE DARREICHUNGSFORM



(57) Abstract: The invention relates
to a form of administration which
is secured against misuse and which
is thermoformed without extrusion,
comprising at least one synthetic or
natural polymer having a resistance to
breaking of at least 500 N in addition
to one or several active ingredients
with a misuse potential and, optionally
physiologically compatible auxiliary
substances. The invention also relates to
a method for the production thereof.

(57) Zusammenfassung: Die
vorliegende Erfindung betrifft eine gegen
Missbrauch gesicherte, ohne Extrusion
thermoformierte Darreichungsform
enthaltend neben einem oder mehreren

Wirkstoffen mit Missbrauchspotential sowie ggf. physiologisch verträglichen Hilfsstoffen mindestens ein synthetisches oder
natürliches Polymer mit einer Bruchfestigkeit von mindestens 500 N und deren Verfahren zur Herstellung.

WO 2005/016314 A1

Gegen Missbrauch gesicherte Darreichungsform

Die vorliegende Erfindung betrifft eine gegen Missbrauch gesicherte, ohne Extrusion thermogeformte Darreichungsform enthaltend neben einem oder mehreren Wirkstoffen mit Missbrauchspotential (A) sowie ggf. physiologisch verträglichen Hilfstoffen (B) mindestens ein synthetisches oder natürliches Polymer (C) und ggf. mindestens ein Wachs (D), wobei die Komponente (C) sowie die gegebenenfalls vorhandene Komponente (D) jeweils eine Bruchfestigkeit von mindestens 500 N aufweist, sowie ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Darreichungsform.

Eine Vielzahl von pharmazeutischen Wirkstoffen weist neben einer ausgezeichneten Wirksamkeit auf ihrem betreffenden Anwendungsgebiet auch ein Mißbrauchspotential auf, d.h. sie können von einem Mißbraucher eingesetzt werden, um Wirkungen herbeizuführen, die nicht ihrem Bestimmungszweck entsprechen. So werden beispielsweise Opiate, die eine exzellente Wirksamkeit bei der Bekämpfung von starken bis sehr starken Schmerzen zeigen, von Mißbrauchern häufig zum Einleiten rauschartiger, euphorisierender Zustände verwendet.

Um Missbrauch zu ermöglichen, werden die entsprechenden Darreichungsformen wie Tabletten oder Kapseln vom Mißbraucher zerkleinert, z. B. gemörsert, der Wirkstoff aus dem so erhaltenen Pulver mit Hilfe einer vorzugsweise wässrigen Flüssigkeit extrahiert und die resultierende Lösung, ggf. nach Filtration durch Watte oder Zellstoff, parenteral, insbesondere intravenös, appliziert. Bei dieser Art der Verabreichung kommt es zu einem gegenüber der oralen, missbräuchlichen Applikation noch zusätzlich beschleunigten Anfluten des Wirkstoffes mit dem vom Mißbraucher gewünschten Ergebnis, nämlich dem Kick. Dieser Kick wird auch erreicht, wenn die gepulverte Darreichungsform nasal appliziert, d. h. geschnupft wird. Da retardierte, orale Darreichungsformen, die Wirkstoffe mit Mißbrauchspotential enthalten, üblicherweise selbst bei einer oralen Einnahme von missbräuchlich hohen Mengen nicht zu dem vom Mißbraucher gewünschten Kick führen, werden auch diese zum Missbrauch zerkleinert und extrahiert.

Zur Verhinderung des Missbrauchs wurde in dem US-A- 4,070,494 vorgeschlagen, der Darreichungsform ein quellbares Mittel zuzusetzen. Dieses quillt bei der Zugabe von Wasser zur Extraktion des Wirkstoffes auf und bewirkt, dass das vom Gel separierte Filtrat nur eine geringe Menge an Wirkstoff enthält.

Ein entsprechender Ansatz zur Verhinderung des parenteralen Mißbrauchs liegt auch der in der WO 95/20947 offenbarten Mehrschichttablette zugrunde, die den Wirkstoff mit Mißbrauchspotential und mindestens einen Gelbildner jeweils in unterschiedlichen Schichten getrennt aufweist.

Ein weiterer Ansatz zur Verhinderung des parenteralen Mißbrauchs wird in der WO 03/015531 A2 offenbart. Dort wird eine Darreichungsform enthaltend ein analgetisches Opioid und einen Farbstoff als aversives Mittel beschrieben. Die Farbe, die durch unzulässige Manipulation der Darreichungsform freigesetzt wird, soll den Mißbraucher davon abhalten, diese manipulierte Darreichungsform zu verwenden.

Eine weitere bekannte Möglichkeit zur Erschwerung des Missbrauchs besteht darin, der Darreichungsform Antagonisten der Wirkstoffe, wie z. B. Naloxon oder Naltexon im Fall von Opioiden, oder Verbindungen, die zu physiologischen Abwehrreaktionen führen, wie z. B. Raolix Ipecacuama = Brechwurz, der Darreichungsform zuzusetzen.

Da aber nach wie vor in den meisten Fällen für den Missbrauch, eine Pulverisierung der Darreichungsformen mit einem zum Missbrauch geeigneten Wirkstoff notwendig ist, war es Aufgabe der vorliegenden Erfindung, die dem Missbrauch vorangehende Pulverisierung der Darreichungsform mit den einem potentiellen Missbraucher üblicherweise zur Verfügung stehenden Mitteln zu erschweren bzw. zu verhindern und somit eine feste Darreichungsform für Wirkstoffe mit Missbrauchspotential zur Verfügung zu stellen, die bei bestimmungsgemäßer Applikation die gewünschte therapeutische Wirkung gewährleistet, aus der aber die Wirkstoffe nicht durch einfaches Pulverisieren in eine zum Missbrauch geeignete Form übergeführt werden können.

13
Diese Aufgabe wurde durch die Bereitstellung der erfindungsgemäßen, gegen Missbrauch gesicherten, ohne Extrusion thermogeformten Darreichungsform, die neben einem oder mehreren Wirkstoffen mit Mißbrauchspotential (A) mindestens ein synthetisches oder natürliches Polymer (C) und ggf. mindestens ein Wachs (D) enthält, wobei die Komponente (C) und die gegebenenfalls vorhandene Komponente (D) jeweils eine Bruchfestigkeit von mindestens 500 N aufweist, gelöst.

Durch den Einsatz von Polymeren mit der angegebenen Mindestbruchfestigkeit (gemessen, wie in der Anmeldung angegeben), vorzugsweise in solchen Mengen, dass auch die Darreichungsform eine solche Mindestbruchfestigkeit von mindestens 500 N aufweist, gelingt es, ein Pulverisieren der Darreichungsform mit üblichen Mitteln zu verhindern und damit den anschließenden Missbrauch erheblich zu erschweren bzw. zu unterbinden.

Ohne ausreichende Zerkleinerung ist nämlich eine parenteral, insbesondere intravenöse, gefahrlose Applikation nicht möglich oder die Extraktion des Wirkstoffes daraus dauert für den Missbraucher zu lange bzw. ein Klick bei missbräuchlicher, oralen Einnahme erfolgt nicht, da keine spontane Freisetzung passiert.

Unter einer Zerkleinerung wird erfindungsgemäß die Pulverisierung der Darreichungsform mit üblichen Mitteln, die einem Missbraucher üblicherweise zur Verfügung stehen, wie z. B. ein Mörser und Pistill, ein Hammer, ein Schlegel oder andere gebräuchliche Mittel zum Pulverisieren unter Krafteinwirkung verstanden.

Die erfindungsgemäße Darreichungsform ist daher zur Verhinderung des parenteralen, nasalen und/oder oralen Missbrauchs von Wirkstoffen, vorzugsweise von pharmazeutischen Wirkstoffen, mit Mißbrauchspotential geeignet.

Pharmazeutische Wirkstoffe mit Mißbrauchspotential sind dem Fachmann ebenso wie deren einzusetzende Mengen und Verfahren zu deren Herstellung bekannt und können als solche, in Form ihrer dementsprechenden Derivate, insbesondere Ester oder Ether, oder jeweils in Form entsprechender physiologisch verträglicher Verbindungen, insbesondere in Form ihrer entsprechenden Salze oder Solvate, als Racemate oder Stereoisomere in der erfindungsgemäßen Darreichungsform

vorliegen. Die erfindungsgemäße Darreichungsform eignet sich auch für die Verabreichung von mehreren pharmazeutischen Wirkstoffen in einer Darreichungsform. Vorzugswise erhält die Darreichungsform nur einen bestimmten Wirkstoff.

Die erfindungsgemäße Darreichungsform eignet sich insbesondere zur Verhinderung des Missbrauchs wenigstens eines pharmazeutischen Wirkstoffs, der ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend Opiode, Tranquillantien, vorzugswise Benzodiazepine, Barbiturate, Stimulantien und weitere Betäubungsmittel.

Ganz besonders eignet sich die erfindungsgemäße Darreichungsform zur Verhinderung des Mißbrauchs eines Opioids, Tranquillanz oder eines anderen Betäubungsmittels, das ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend N-{1-[2-(4-Ethyl-5-oxo-2-tetrazolin-1-yl)ethyl]-4-methoxymethyl-4-piperidyl}propionanilid (Alfentanil), 5,5-Diallylbarbitursäure (Allobarbital), Allylprodin, Alphaprodin, 8-Chlor-1-methyl-6-phenyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-benzodiazepin (Alprazolam), 2-Diethylaminopropiophenon (Amfepramon), (±)-α-Methylphenethylamin (Amfetamin), 2-(α-Methylphenethylamino)-2-phenylacetonitril (Amfetaminil), 5-Ethyl-5-Isopentylbarbitursäure (Amobarbital), Anileridin, Apocodein, 5,5-Diethylbarbitursäure (Barbital), Benzylmorphin, Bezitramid, 7-Brom-5-(2-pyridyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Bromazepam), 2-Brom-4-(2-chlorphenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin (Brotizolam), 17-Cyclopropylmethyl-4,5a-epoxy-7a[(S)-1-hydroxy-1,2,2-trimethyl-propyl]-6-methoxy-6,14-endo-ethanomorphinan-3-ol (Buprenorphin), 5-Butyl-5-ethylbarbitursäure (Butobarbital), Butorphanol, (7-Chlor-1,3-dihydro-1-methyl-2-oxo-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-dimethyl-carbammat (Camazepam), (1S,2S)-2-Amino-1-phenyl-1-propanol (Cathin / D-Norpseudoephedrin), 7-Chlor-N-methyl-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2-ylamin-4-oxid (Chlordiazepoxid), 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-dion (Clobazam), 5-(2-Chlorphenyl)-7-nitro-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Clonazepam), Clonitazen, 7-Chlor-2,3-dihydro-2-oxo-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-3-carbonsäure (Clorazepat), 5-(2-Chlorphenyl)-7-ethyl-1-methyl-1H-thieno[2,3-e][1,4]diazepin-2(3H)-on (Clotiazepam), 10-Chlor-11b-(2chlorphenyl)-2,3,7,11b-tetrahydrooxazolo[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6(5H)-on (Cloxazolam), (-)-Methyl-[3β-benzoyloxy-2β(1aH,5aH)-tropancarboxylat] (Cocain), 4,5a-Epoxy-3-

14

methoxy-17-methyl-7-morphinen-6 α -ol (Codein), 5-(1-Cyclohexenyl)-5-ethylbarbitursäure (Cyclobarbital), Cyclophorphan, Cyrenorphin, 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Delorazepam), Desomorphin, Dextromoramid, (+)-(1-Benzyl-3-dimethylamino-2-methyl-1-phenylpropyl)propionat (Dextropropoxyphen), Dezocin, Diampromid, Diamorphan, 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Diazepam), 4,5 α -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-6 α -morphinanol (Dihydrocodein), 4,5 α -Epoxy-17-methyl-3,6 α -morphinandiol (Dihydromorphin), Dimenoxadol, Dimephetafetamol, Dimethylthiambuten, Dioxaphetylbutyrat, Dipipanon, (6*aR*,10*aR*)-6,6,9-Trimethyl-3-pentyl-6*a*,7,8,10*a*-tetrahydro-6*H*-benzo[*c*]chromen-1-ol (Dronabinol), Eptazocin, 8-Chlor-6-phenyl-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]benzodiazepin (Estazolam), Ethoheptazin, Ethylmethylthiambuten, Ethyl-[7-chlor-5-(2-fluorphenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-1*H*-1,4-benzodiazepin-3-carboxylat] (Ethylloflazepat), 4,5 α -Epoxy-3-ethoxy-17-methyl-7-morphinen-6 α -ol (Ethylmorphin), Etonitazen, 4,5 α -Epoxy-7 α -(1-hydroxy-1-methylbutyl)-6-methoxy-17-methyl-6,14-endo-etheno-morphinan-3-ol (Etorphin), *N*-Ethyl-3-phenyl-8,9,10-trinorbornan-2-ylamin (Fencamfamin), 7-[2-(α -Methylphenethylamino)ethyl]-theophyllin (Fenetyllin), 3-(α -Methylphenethylamino)propionitril (Fenproporex), *N*-(1-Phenethyl-4-piperidyl)propionanilid (Fentanyl), 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-1-methyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Fludiazepam), 5-(2-Fluorphenyl)-1-methyl-7-nitro-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Flunitrazepam), 7-Chlor-1-(2-diethylaminoethyl)-5-(2-fluorphenyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Flurazepam), 7-Chlor-5-phenyl-1-(2,2,2-trifluorethyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Halazepam), 10-Brom-11*b*-(2-fluorphenyl)-2,3,7,11*b*-tetrahydro[1,3]oxazolo[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-6(5*H*)-on (Haloxazolam), Heroin, 4,5 α -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-6-morphinanon (Hydrocodon), 4,5 α -Epoxy-3-hydroxy-17-methyl-6-morphinanon (Hydromorphan), Hydroxypethidin, Isomethadon, Hydroxymethylmorphinan, 11-Chlor-8,12*b*-dihydro-2,8-dimethyl-12*b*-phenyl-4*H*-[1,3]oxazino[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-4,7(6*H*)-dion (Ketazolam), 1-[4-(3-Hydroxyphenyl)-1-methyl-4-piperidyl]-1-propanon (Ketobemidon), (3*S*,6*S*)-6-Dimethylamino-4,4-diphenylheptan-3-ylacetat (Levacetylmethadol (LAAM)), (-)-6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanon (Levomethadon), (-)-17-Methyl-3-morphinanol (Levorphanol), Levophenacetylmorphan, Lofentanil, 6-(2-Chlorphenyl)-2-(4-methyl-1-piperazinylmethyl)-8-nitro-2*H*-imidazo[1,2-*a*][1,4]benzodiazepin-1(4*H*)-on (Loprazolam), 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-

3-hydroxy-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Lorazepam), 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-3-hydroxy-1-methyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Lormetazepam), 5-(4-Chlorphenyl)-2,5-dihydro-3*H*-imidazo[2,1-*a*]isoindol-5-ol (Mazindol), 7-Chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin (Medazepam), *N*-(3-Chlorpropyl)- α -methylphenethylamin (Mefenorex), Meperidin, 2-Methyl-2-propyltrimethylendicarbamat (Meprobamat), Meptazinol, Metazocin, Methylnorphin, *N*, α -Dimethylphenethylamin (Metamfetamin), ($\pm$)-6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanon (Methadon), 2-Methyl-3-*o*-tolyl-4(3*H*)-chinazollon (Methaqualon), Methyl[2-phenyl-2-(2-piperidyl)acetat] (Methylphenidat), 5-Ethyl-1-methyl-5-phenylbarbitursäure (Methylphenobarbital), 3,3-Diethyl-5-methyl-2,4-piperidindion (Methypylon), Metopon, 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4*H*-imidazo[1,5-*a*][1,4]benzodiazepin (Midazolam), 2-(Benzhydrylsulfinyl)acetamid (Modafinil), 4,5 α -Epoxy-17-methyl-7-morphinen-3,6 α -diol (Morphin), Myrophin, ($\pm$)-*trans*-3-(1,1-Dimethylheptyl)-7,8,10,10 α -tetrahydro-1-hydroxy-6,6-dimethyl-6*H*-dibenzo [*b*, *d*]pyran-9(8 α *H*)-on (Nabilon), Nalbuphen, Nalorphin, Narcein, Nicomorphin, 1-Methyl-7-nitro-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Nimetazepam), 7-Nitro-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Nitrazepam), 7-Chlor-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Nordazepam), Norlevorphanol, 6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-hexanon (Normethadon), Normorphin, Norpipanon, der geronnene Saft der zur Art *Papaver somniferum* gehörenden Pflanzen (*Oplum*), 7-Chlor-3-hydroxy-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Oxazepam), (*cis-trans*)-10-Chlor-2,3,7,11b-tetrahydro-2-methyl-11b-phenyloxazolo[3,2-*d*][1,4] benzodiazepin-6-(5*H*)-on (Oxazolam), 4,5 α -Epoxy-14-hydroxy-3-methoxy-17-methyl-6-morphinanon (Oxycodon), Oxymorphon, Pflanzen und Pflanzenteile der zur Art *Papaver somniferum* (einschließlich der Unterart *setigerum*) gehörenden Pflanzen (*Papaver somniferum*), *Papaveretum*, 2-Imino-5-phenyl-4-oxazolidinon (Pernolin), 1,2,3,4,5,6-Hexahydro-6,11-dimethyl-3-(3-methyl-2-butenyl)-2,6-methano-3-benzazocin-8-ol (Pentazocin), 5-Ethyl-5-(1-methylbutyl)-barbitursäure (Pentobarbital), Ethyl-(1-methyl-4-phenyl-4-piperidincarboxylat) (Pethidin), Phenadoxon, Phenomorphan, Phenazocin, Phenoperidin, Piminodin, Pholcodol, 3-Methyl-2-phenylmorpholin (Phenmetrazin), 5-Ethyl-5-phenylbarbitursäure (Phenobarbital), α , α -Dimethylphenethylamin (Phentermin), 7-Chlor-5-phenyl-1-(2-propinyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Pinazepam), α -(2-Piperidyl)benzhydrylalkohol (Pipradrol), 1'-(3-Cyan-3,3-diphenylpropyl)[1,4'-bipiperidin]-4'-carboxamid (Plitramid), 7-Chlor-1-

15
(cyclopropylmethyl)-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Prazepam), Profadol, Proheptazin, Promedol, Properidin, Propoxyphen, N-(1-Methyl-2-piperidinoethyl)-N-(2-pyridyl)propionamid, Methyl(3-[4-methoxycarbonyl-4-(N-phenylpropanamido)piperidino]propanoat) (Remifentanil), 5-sec-Butyl-5-ethylbarbitursäure (Secbutabarbital), 5-Allyl-5-(1-methylbutyl)-barbitursäure (Secobarbital), N-{4-Methoxymethyl-1-[2-(2-thienyl)ethyl]-4-piperidyl}propionanilid (Sufentanil), 7-Chlor-2-hydroxy-methyl-5-phenyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Temazepam), 7-Chlor-5-(1-cyclohexenyl)-1-methyl-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-on (Tetrazepam), Ethyl-(2-dimethylamino-1-phenyl-3-cyclohexen-1-carboxylat) (Tilidin (cis und trans)), Tramadol, 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-methyl-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]benzodiazepin (Triazolam), 5-(1-Methylbutyl)-5-vinylbarbitursäure (Vinylbital), (1*R*,2*R*)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol, (1*R*, 2*R*, 4*S*)-2-[Dimethylamino)methyl-4-(*p*-fluorbenzyloxy)-1-(*m*-methoxyphenyl)cyclohexanol, (1*R*, 2*R*)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol, (1*S*, 2*S*)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol, (2*R*, 3*R*)-1-Dimethylamino-3-(3-Methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol, (1*RS*, 3*RS*, 6*RS*)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexan-1,3-diol, vorzugsweise als Racemat, 3-(2-Dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl 2-(4-Isobutyl-phenyl)-propionat, 3-(2-Dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)phenyl 2-(6-methoxy-naphthalen-2-yl)-propionat, 3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohex-1-enyl)-phenyl 2-(4-Isobutyl-phenyl)-propionat, 3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohex-1-enyl)-phenyl 2-(6-methoxy-naphthalen-2-yl)-propionat, (RR-SS)-2-Acetoxy-4-trifluoromethyl-benzoesäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester, (RR-SS)-2-Hydroxy-4-trifluoromethyl-benzoesäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester, (RR-SS)-4-Chloro-2-hydroxy-benzoesäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester, (RR-SS)-2-Hydroxy-4-methyl-benzoesäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester, (RR-SS)-2-Hydroxy-4-methoxy-benzoesäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl-ester, (RR-SS)-2-Hydroxy-5-nitro-benzoesäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester, (RR-SS)-2',4'-Difluoro-3-hydroxy-biphenyl-4-carbonsäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester sowie entsprechende stereoisomere Verbindungen, jeweils deren entsprechende Derivate, insbesondere Amide, Ester oder Ether, und jeweils deren physiologisch verträgliche Verbindungen, insbesondere deren Salze und Solvate, besonders bevorzugt Hydrochloride.

Die erfindungsgemäße Darreichungsform eignet sich insbesondere zur Verhinderung des Missbrauchs eines opioiden Wirkstoffes ausgewählt aus der Gruppe umfassend Oxycodon, Hydromorphon, Morphin, Tramadol und deren physiologisch verträgliche Derivate oder Verbindungen, vorzugsweise deren Salze und Solvate, vorzugsweise deren Hydrochloride.

Weiterhin eignet sich die erfindungsgemäße Darreichungsform insbesondere zur Verhinderung des Missbrauchs eines opioiden Wirkstoffes ausgewählt aus der Gruppe umfassend (1R, 2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol, (2R, 3R)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol, (1RS, 3RS, 6RS)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexane-1,3-diol, (1R, 2R)-3-(2-Dimethylaminonethyl-cyclohexyl)-phenol, deren physiologisch verträglichen Salze, vorzugsweise Hydrochloride, physiologisch verträgliche Enantiomere, Stereoisomere, Diastereomere und Racemate und deren physiologisch verträglichen Derivate, vorzugsweise Ether, Ester oder Amide.

Diese Verbindungen bzw. deren Herstellungsverfahren sind in der EP-A-693475 bzw. EP-A-780369 beschrieben. Die entsprechenden Beschreibungen werden hiermit als Referenz eingeführt und gelten als Teil der Offenbarung.

Zur Erzielung der notwendigen Bruchfestigkeit der erfindungsgemäßen Darreichungsform werden mindestens ein synthetisches oder natürliches Polymer (C) mit einer Bruchfestigkeit, gemessen nach der in der vorliegenden Anmeldung offenbarten Methode, von mindestens 500 N eingesetzt. Bevorzugt wird hierfür mindestens ein Polymeres ausgewählt aus der Gruppe umfassend Polyalkylenoxide, vorzugsweise Polymethylenoxid, Polyethylenoxid, Polypropylenoxid; Polyethylen, Polypropylen, Polyvinylchlorid, Polycarbonat, Polystyrol, Polyacrylat, deren Copolymerisate und Mischungen aus mindestens zwei der genannten Polymeren eingesetzt. Bevorzugt sind hochmolekulare, thermoplastische Polyalkylenoxide. Besonders bevorzugt sind hochmolekulare Polyethylenoxide mit einem Molekulargewicht von mindestens 0,5 Mio., vorzugsweise mindestens 1 Mio. bis 15 Mio., bestimmt durch rheologische Messungen. Diese Polymeren weisen eine Viskosität bei 25 °C von 4500 bis 17800 cP, gemessen an einer 5 Gew.% wässrigen

Lösung mit Hilfe eines Brookfield Viskosimeter, Model RVF (Spindel Nr. 2 / Rotationsgeschwindigkeit 2 rpm), von 400 bis 4000 cP, gemessen an einer 2 Gew.% wässrigen Lösung mit Hilfe des genannten Viskosimeters (Spindel Nr. 1 bzw. 3 / Rotationsgeschwindigkeit 10 rpm) bzw. von 1650 bis 10000 cP, gemessen an einer 1 Gew.% wässrigen Lösung mit Hilfe des genannten Viskosimeters (Spindel Nr. 2 / Rotationsgeschwindigkeit 2 rpm) auf.

Die Polymeren werden bevorzugt als Pulver eingesetzt. Sie können in Wasser löslich sein.

Des weiteren können zusätzlich zur Erzielung der notwendigen Bruchfestigkeit der erfindungsgemäßen Darreichungsform mindestens ein natürliches oder synthetisches Wachs (D) mit einer Bruchfestigkeit, gemessen nach der in der vorliegenden Anmeldung offenbarten Methode, von mindestens 500 N eingesetzt werden. Bevorzugt sind die Wachse mit einem Erweichungspunkt von mindestens 60°C. Besonders bevorzugt sind Carnaubawachs und Bienenwachs. Ganz besonders bevorzugt ist Carnaubawachs. Carnaubawachs ist ein natürliches Wachs, das aus den Blättern der Carnaubapalme gewonnen wird und einen Erweichungspunkt von wenigstens = 80°C aufweist. Beim zusätzlichen Einsatz der Wachskomponente wird diese zusammen mit wenigstens einem Polymeren (C) in solchen Mengen eingesetzt, dass die Darreichungsform eine Bruchfestigkeit von mindestens 500 N aufweist.

Vorzugsweise wird die Komponente (C) in einer Menge von 35 bis 99,9 Gew.%, besonders bevorzugt von wenigstens 50 Gew.%, ganz besonders bevorzugt von wenigstens 60 Gew.%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Darreichungsform, eingesetzt.

Als Hilfsstoffe (B) können die üblichen für die Formulierung von festen Darreichungsformen bekannten Hilfsstoffe verwendet werden. Vorzugsweise sind dies Weichmacher, wie Polyethylenglykol, Hilfsstoffe, die Wirkstofffreisetzung beeinflussend, vorzugsweise hydrophobe oder hydrophile, vorzugsweise hydrophile Polymere, ganz besonders bevorzugt Hydroxypropylcellulose, und/oder Antioxidantien. Als Antioxidantien eignen sich Ascorbinsäure, Butylhydroxyanisol,

Butylhydroxytoluol, Salze der Ascorbinsäure, Monothioglycerin, phosphorige Säure, Vitamin C, Vitamin E und dessen Derivate, Natriumbisulfit, besonders bevorzugt Butylhydroxytoluol (BHT) oder Butylhydroxyanisol (BHA) und α -Tocopherol.

Das Antioxidanz wird vorzugsweise in Mengen von 0,01 bis 10 Gew.%, vorzugsweise 0,03 bis 5 Gew.%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Darreichungsform, eingesetzt.

Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen zeichnen sich dadurch aus, dass sie aufgrund ihrer Härte mit Hilfe von üblichen, einem Missbraucher zur Verfügung stehenden Zerkleinerungsmitteln, wie Mörser und Pistill, nicht zu pulverisieren sind. Ein oraler, parenteraler, insbesondere intravenöser oder nasaler Missbrauch ist dadurch praktisch ausgeschlossen. Um jedoch jeden möglichen Missbrauch der erfindungsgemäßen Darreichungsformen vorzubeugen, können die erfindungsgemäßen Darreichungsformen in einer bevorzugten Ausführungsform als Hilfsstoffe (B) weitere Missbrauchs-erschwerende bzw. -verhindernde Mittel enthalten.

So kann die erfindungsgemäße, gegen Missbrauch gesicherte Darreichungsform, die neben einem oder mehreren Wirkstoffen mit Missbrauchspotential, mindestens einem härtebildenden Polymer (C) und ggf. mindestens einen Wachs (D) noch wenigstens eine der nachfolgenden Komponenten (a)-(e) als Hilfsstoffe (B) aufweist:

- (a) wenigstens einen den Nasen- und/oder Rachenraum reizenden Stoff,
- (b) wenigstens ein viskositätserhöhendes Mittel, das in einem mit Hilfe einer notwendigen Mindestmenge an einer wässrigen Flüssigkeit aus der Darreichungsform gewonnenen Extrakt ein Gel bildet, welches vorzugsweise beim Einbringen in eine weitere Menge einer wässrigen Flüssigkeit visuell unterscheidbar bleibt,
- (c) wenigstens einen Antagonisten für jeden der Wirkstoffe mit Missbrauchspotential,

17

- (d) wenigstens ein Emetikum.
- (e) wenigstens einen Farbstoff als aversives Mittel
- (f) wenigstens einen Bitterstoff

Die Komponenten (a) bis (f) sind jeweils für sich allein zusätzlich zur Sicherung der erfindungsgemäßen Darreichungsform gegen Missbrauch geeignet. So eignet sich die Komponente (a) bevorzugt zur Sicherung gegen nasalen, oralen und/oder parenteralen, vorzugsweise intravenösen, Missbrauch, die Komponente (b) bevorzugt gegen parenteralen, besonders bevorzugt intravenösen und/oder nasalen Missbrauch, die Komponente (c) bevorzugt gegen nasalen und/oder parenteralen, besonders bevorzugt intravenösen, Missbrauch, die Komponente (d) vorzugsweise gegen parenteralen, besonders bevorzugt intravenösen, und/oder oralen und/oder nasalen Missbrauch, die Komponente (e) als visuelles Abschreckungsmittel gegen oralen oder parenteralen Missbrauch und die Komponente (f) gegen oralen oder nasalen Missbrauch. Durch die erfindungsgemäße Mitverwendung von wenigstens einer der vorstehend genannten Komponenten, gelingt es, bei erfindungsgemäßen Darreichungsformen noch effektiver den Missbrauch zu erschweren.

In einer Ausführungsform kann die erfindungsgemäße Darreichungsform auch zwei oder mehrere der Komponenten (a)-(f) in einer Kombination aufweisen, vorzugsweise (a), (b) und ggf. (c) und/oder (f) und/oder (e) bzw. (a), (b) und ggf. (d) und/oder (f) und/oder (e).

In einer weiteren Ausführungsform kann die erfindungsgemäße Darreichungsform sämtliche Komponenten (a)-(f) aufweisen.

Sofern die erfindungsgemäße Darreichungsform gegen Missbrauch die Komponente (a) umfasst, kommen als den Nasen- und/oder Rachenraum reizende Stoffe erfindungsgemäß sämtliche Stoffe in Betracht, die bei entsprechender Applikation über den Nasen- und/oder Rachenraum eine Reaktion des Körpers hervorrufen, die entweder für den Missbraucher so unangenehm ist, dass er die Applikation nicht weiter fortsetzen will oder kann, z.B. ein Brennen, oder die auf physiologische Art

und Weise einer Aufnahme des entsprechenden Wirkstoffes entgegenwirken, z.B. über eine vermehrte nasale Sekretbildung oder Niesen. Diese üblicherweise den Nasen- und/oder Rachenraum reizenden Stoffe können auch bei parenteraler, insbesondere intravenöser, Applikation ein sehr unangenehmes Gefühl bis hin zu unerträglichen Schmerzen verursachen, so daß der Mißbraucher die Einnahme nicht länger fortsetzen will oder kann.

Besonders geeignete, den Nasen- und/oder Rachenraum reizende Stoffe sind solche Stoffe, die ein Brennen, einen Juckreiz, einen Niesreiz, eine vermehrte Sekretbildung oder eine Kombination mindestens zweier dieser Reize verursachen. Entsprechende Stoffe und deren üblicherweise einzusetzenden Mengen sind dem Fachmann an sich bekannt oder können durch einfache Vorversuche ermittelt werden.

Der den Nasen- und/oder Rachenraum reizende Stoff der Komponente (a) basiert vorzugsweise auf einem oder mehreren Inhaltsstoffen oder einem oder mehreren Pflanzenteilen wenigstens einer Scharfstoffdroge.

Entsprechende Scharfstoffdrogen sind dem Fachmann an sich bekannt und werden beispielsweise in "Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre Inhaltsstoffe" von Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2., bearbeitete Auflage, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York, 1982, Seiten 82 ff., beschrieben. Die entsprechende Beschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.

Unter Darreichungseinheit wird eine separate bzw. separierbare Dosisseinheit, wie z. B. eine Tablette oder eine Kapsel, verstanden.

Vorzugsweise kann der erfindungsgemäßen Darreichungsform als Komponente (a) einer oder mehrere Inhaltsstoffe wenigstens einer Scharfstoffdroge, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus *Allii sativi Bulbus*, *Asari Rhizoma* c. *Herba*, *Calami Rhizoma*, *Capsici Fructus* (Paprika), *Capsici Fructus acer* (Cayennepfeffer), *Curcumae longae Rhizoma*, *Curcumae xanthorrhizae Rhizoma*, *Galangae Rhizoma*, *Myristicae Semen*, *Piperis nigrum Fructus* (Pfeffer), *Sinapis albae (Erucae) Semen*, *Sinapis nigrum Semen*, *Zedoariae Rhizoma* und *Zingiberis Rhizoma*, besonders

18

bevorzugt aus der Gruppe bestehend aus Capsici Fructus (Paprika), Capsici Fructus acer (Cayennepfeffer) und Piperis nigri Fructus (Pfeffer), hinzugefügt werden.

Bei den Inhaltsstoffen der Scharfstoffdrogen handelt es sich bevorzugt um o-Methoxy(Methyl)-phenol-Verbindungen, Säureamid-Verbindungen, Senföle oder Sulfidverbindungen oder um davon abgeleiteten Verbindungen.

Besonders bevorzugt ist wenigstens ein Inhaltsstoff der Scharfstoffdrogen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Myristicin, Elemicin, Isoeugenol, α -Asaron, Safrol, Gingerolen, Xanthorrhizol, Capsaicinoiden, vorzugsweise Capsaicin, Capsaicin-Derivate, wie N-vanillyl -9E-octadecenamid, Dihydrocapsaicin, Nordihydrocapsaicin, Homocapsaicin, Norcapsaicin, und Nomocapsaicin, Piperin, vorzugsweise trans-Piperin, Glucosinolate, vorzugsweise auf Basis von nichtflüchtigen Senfölen, besonders bevorzugt auf Basis von p-Hydroxybenzylsenfö, Methylmercaptosenfö oder Methylsulfonylsenfö, und von diesen Inhaltsstoffen abgeleiteten Verbindungen.

Vorzugsweise kann die erfindungsgemäße Darreichungsform die Pflanzentelle der entsprechenden Scharfstoffdrogen in einer Menge von 0,01 bis 30 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,1 bis 0,5 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Darreichungseinheit, enthalten.

Kommen ein oder mehrere Inhaltsstoffe entsprechender Scharfstoffdrogen zum Einsatz, beträgt deren Menge in einer erfindungsgemäßen Darreichungseinheit bevorzugt 0,001 bis 0,005 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Darreichungseinheit.

Eine weitere Möglichkeit bei der erfindungsgemäßen Darreichungsform gegen Missbrauch vorzubeugen, besteht darin, wenigstens ein viskositätserhöhendes Mittel als weitere Missbrauchs-verhindernde Komponente (b) der Darreichungsform zuzusetzen, das in einem mit Hilfe einer notwendigen Mindestmenge an einer wässrigen Flüssigkeit, vorzugsweise als ein aus der Darreichungsform gewonnenes wässriges Extrakt, ein Gel bildet, das kaum gefahrlos applizierbar ist und vorzugsweise beim Einbringen in eine weitere Menge einer wässrigen Flüssigkeit visuell unterscheidbar bleibt.

Visuelle Unterscheidbarkeit im Sinne der vorliegenden Erfindung bedeutet, dass das mit Hilfe einer notwendigen Mindestmenge an wässriger Flüssigkeit gebildete, Wirkstoff-haltige Gel beim Einbringen vorzugsweise mit Hilfe einer Injektionsnadel, in eine weitere Menge wässriger Flüssigkeit von 37°C im wesentlichen unlöslich und zusammenhängend bleibt und nicht auf einfache Weise so dispergiert werden kann, dass eine parenterale, insbesondere intravenöse, gefahrlose Applikation möglich ist. Vorzugsweise beträgt die Dauer der visuellen Unterscheidbarkeit wenigstens eine Minute, vorzugsweise mindestens 10 Minuten.

Die Viskositätserrhöhung des Extrakts führt dazu, dass dessen Nadelgängigkeit bzw. Spritzbarkeit erschwert oder sogar unmöglich gemacht wird. Sofern das Gel visuell unterscheidbar bleibt, bedeutet dies, dass das erhaltene Gel beim Einbringen in eine weitere Menge wässriger Flüssigkeit, z.B. durch Einspritzen in Blut, zunächst in Form eines weitgehend zusammenhängenden Fadens erhalten bleibt, der zwar durch mechanische Einwirkung in kleinere Bruchstücke zerteilt, nicht aber so dispergiert oder sogar gelöst werden kann, daß eine parenterale, insbesondere intravenöse, Applikation gefahrlos möglich ist. In Kombination mit mindestens einer ggf. vorhandenen Komponente (a) bis (e) führt dies zusätzlich zu unangenehmen Brennen, Erbrechen, schlechtem Geschmack und/oder zur visuellen Abschreckung.

Eine intravenöse Applikation eines entsprechenden Gels würde daher mit großer Wahrscheinlichkeit zur Verstopfung von Gefäßen, verbunden mit schweren gesundheitlichen Schäden des Missbrauchers führen.

Zur Überprüfung, ob ein viskositätserrhöhendes Mittel als Komponente (b) zur Anwendung in der erfindungsgemäßen Darreichungsform geeignet ist, wird der Wirkstoff mit dem viskositätserrhöhenden Mittel gemischt und in 10 ml Wasser bei einer Temperatur von 25 °C suspendiert. Bildet sich hierbei ein Gel, welches den obenstehend genannten Bedingungen genügt, eignet sich das entsprechende viskositätserrhöhende Mittel zur zusätzlichen Missbrauchs-Vorbeugung bzw. – Verhinderung bei den erfindungsgemäßen Darreichungsformen.

Sofern der erfindungsgemäßen Darreichungsform die Komponente (b) hinzugefügt wird, kommen vorzugsweise eine oder mehrere viskositätserhöhende Mittel zum Einsatz, die ausgewählt sind aus der Gruppe umfassend mikrokristalline Cellulose mit 11 Gew.-% Carboxymethylcellulose-Natrium (Avicel® RC 591), Carboxymethylcellulose-Natrium (Blanose®, CMC-Na C300P®, Frimulsion BLC-5®, Tylose C300 P®), Polyacrylsäure (Carbopol® 980 NF, Carbopol® 981), Johannisbrotkernmehl (Cesagum® LA-200, Cesagum® LID/150, Cesagum® LN-1), Pektine, vorzugsweise aus Citrusfrüchten oder Äpfeln (Cesapectin® HM Medium Rapid Set), Wachsmalsstärke (C*Gel 04201®), Natriumalginat (Frimulsion ALG (E401)®), Guarkernmehl (Frimulsion BM®, Polygum 26/1-75®), Iota-Carrageen (Frimulsion D021®), Karaya Gummi, Gellangummi (Kelcogel F®, Kelcogel LT100®), Galaktomannan (Meyprogat 150®), Tarakernmehl (Polygum 43/1®), Propylenglykoalginat (Protanal-Ester SD-LB®), Natrium-Hyaluronat, Tragant, Taragummi (Vidogum SP 200®), fermentiertes Polysaccharid- Welan Gum (K1A96), Xanthan-Gummi (Xantural 180®). Xanthane sind besonders bevorzugt. Die in Klammern angegebenen Bezeichnungen sind die Handelsnamen, unter denen die jeweiligen Materialien am Markt geführt sind. Im allgemeinen ist eine Menge von 0,1 bis 20 Gew.%, besonders bevorzugt 0,1 bis 15 Gew.%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Darreichungsform, der/des genannten viskositätserhöhenden Mittels ausreichend, um die vorstehend genannten Bedingungen zu erfüllen.

Die viskositätserhöhenden Mittel der Komponente (b), sofern vorgesehen, liegen in der erfindungsgemäßen Darreichungsform bevorzugt in Mengen von ≥ 5 mg pro Darreichungseinheit, d.h. pro Dosiereinheit vor.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung kommen als Komponente (b) solche viskositätserhöhenden Mittel zum Einsatz, die bei der Extraktion aus der Darreichungsform mit der notwendigen Mindestmenge an wässriger Flüssigkeit ein Gel bilden, das Luftblasen einschließt. Die so erhaltenen Gele zeichnen sich durch ein trübes Erscheinungsbild aus, durch das der potentielle Missbraucher zusätzlich optisch gewarnt und von dessen parenteraler Applikation abgehalten wird.

Die Komponente (C) kann auch gegebenenfalls als zusätzliches viskositätserhöhendes Mittel dienen, das mit Hilfe einer notwendigen Mindestmenge einer wässrigen Flüssigkeit, ein Gel bildet.

Es ist auch möglich, die viskositätserhöhenden Mittel und die übrigen Bestandteile in räumlich voneinander getrennter Anordnung in der erfindungsgemäßen Darreichungsform zu formulieren.

Des weiteren kann die erfindungsgemäße Darreichungsform zur Vorbeugung und Sicherung gegen Missbrauch die Komponente (c) aufweisen, nämlich einen oder mehrere Antagonisten für den Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe mit Missbrauchspotential, wobei die Antagonistenmenge vorzugsweise räumlich getrennt von den übrigen Bestandteilen der erfindungsgemäßen Darreichungsform vorliegen und keine Wirkung bei bestimmungsgemäßer Verwendung entfalten.

Gezielte Antagonisten zur Verhinderung des Mißbrauchs der Wirkstoffe sind dem Fachmann an sich bekannt und können als solche oder in Form entsprechender Derivate, insbesondere Ester oder Ether, oder jeweils in Form entsprechender physiologisch verträglicher Verbindungen, insbesondere in Form ihrer Salze oder Solvate in der erfindungsgemäßen Darreichungsform vorliegen.

Sofern der in der Darreichungsform vorliegende Wirkstoff ein Opioid ist, kommt als Antagonist bevorzugt ein Antagonist ausgewählt aus der Gruppe umfassend Naloxon, Naltrexon, Nalmefen, Nalid, Nalmexon, Nalorphin oder Naluphin, jeweils ggf. in Form einer entsprechenden physiologisch verträglichen Verbindung, insbesondere in Form einer Base, eines Salzes oder Solvates, zum Einsatz. Vorzugsweise werden die entsprechenden Antagonisten, sofern eine Ausrüstung mit der Komponente (c) vorgesehen ist, in einer Menge von ≥ 1 mg, besonders bevorzugt in einer Menge von 3 bis 100 mg, ganz besonders bevorzugt in einer Menge von 5 bis 50 mg auf pro Darreichungsform, d.h. pro Dosiereinheit eingesetzt.

Welst die erfindungsgemäße Darreichungsform als Wirkstoff ein Stimulanz auf, ist der Antagonist bevorzugt ein Neuroleptikum, vorzugsweise wenigstens eine Verbindung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Haloperidol, Promethacin,

Fluophenozin, Perphenazin, Levomepromazin, Thloridazin, Perazin, Chlorpromazin, Chlorprothexin, Zucklopantexol, Flupentexol, Prithipendyl, Zotepin, Penperidol, Pipamperon, Melperol und Bromperidol.

Vorzugsweise weist die erfindungsgemäße Darreichungsform diese Antagonisten in einer üblichen, dem Fachmann bekannten therapeutischen Dosierung, besonders bevorzugt in einer gegenüber der üblichen Dosierung verdoppelten bis verdreifachten Menge pro Dosiereinheit auf.

Sofern die Kombination zur Vorbeugung und Sicherung der erfindungsgemäßen Darreichungsform gegen Mißbrauch die Komponente (d) umfaßt, kann sie wenigstens ein Emetikum aufweisen, das vorzugsweise in einer räumlich getrennten Anordnung von den übrigen Komponenten der erfindungsgemäßen Darreichungsform vorliegen und bei bestimmungsgemäßer Anwendung keine Wirkung im Körper entfalten sollte.

Geeignete Emetika zur Verhinderung des Missbrauchs eines Wirkstoffs sind dem Fachmann an sich bekannt und können als solche oder in Form entsprechender Derivate, insbesondere Ester oder Ether, oder jeweils in Form entsprechender physiologisch verträglicher Verbindungen, insbesondere in Form ihrer Salze oder Solvate in der erfindungsgemäßen Darreichungsform vorliegen.

In der erfindungsgemäßen Darreichungsform kann bevorzugt ein Emetikum auf Basis eines oder mehrerer Inhaltsstoffe von Radix Ipecacuanhae (Brechwurzel), vorzugsweise auf Basis des Inhaltsstoffes Emetin, in Betracht, wie sie z.B. in „Pharmazeutische Biologie – Drogen und ihre Inhaltsstoffe“ von Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2., bearbeitete Auflage, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York 1982 beschrieben werden. Die entsprechende Literaturbeschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.

Vorzugsweise kann die erfindungsgemäße Darreichungsform als Komponente (d) das Emetikum Emetin aufweisen, bevorzugt in einer Menge von ≥ 3 mg, besonders bevorzugt ≥ 10 mg und ganz besonders bevorzugt in einer Menge von ≥ 20 mg pro Darreichungsform, d.h. Dosiereinheit.

Ebenfalls bevorzugt kann als Emetikum Apomorphin in der erfindungsgemäßen Missbrauchssicherung zum Einsatz kommen, vorzugsweise in einer Menge von vorzugsweise ≥ 3 mg, besonders bevorzugt ≥ 5 mg und ganz besonders bevorzugt ≥ 7 mg pro Dosiereinheit.

Sofern die erfindungsgemäße Darreichungsform die Komponente (e) als weiteren missbrauchsverhindernden Hilfsstoff enthält, so wird durch den Einsatz eines solchen Farbstoffes, insbesondere bei dem Versuch, den Wirkstoff für eine parenterale, vorzugsweise intravenöse Applikation, zu extrahieren, eine intensive Farbgebung einer entsprechenden wässrigen Lösung hervorgerufen, die zur Abschreckung beim potentiellen Missbraucher führen kann. Auch ein oraler Missbrauch, der üblicherweise über eine wässrige Extraktion des Wirkstoffes eingeleitet wird, kann durch diese Farbgebung verhindert werden. Geeignete Farbstoffe sowie die für die notwendige Abschreckungswirkung erforderlichen Mengen sind der WO 03/015531 zu entnehmen, wobei die entsprechende Offenbarung als Teil der vorliegenden Offenbarung gelten soll und hiermit als Referenz eingeführt wird.

Sofern die erfindungsgemäße Darreichungsform als zusätzlichen Missbrauchsverhindernden Hilfsstoff die Komponente (f) enthält, so wird durch diesen Zusatz von wenigstens einem Bitterstoff durch die damit eintretende Geschmacksverschlechterung der Darreichungsform der orale und/oder nasale Missbrauch zusätzlich verhindert.

Geeignete Bitterstoffe sowie die für den Einsatz wirksamen Mengen sind der US-2003/0064099 A1 zu entnehmen, deren entsprechende Offenbarung als Offenbarung der vorliegenden Anmeldung gelten soll und hiermit als Referenz eingeführt wird. Vorzugsweise eignen sich als Bitterstoffe Aromaöle, vorzugsweise Pfefferminzöl, Eukalyptusöl, Bittermandelöl, Menthol, Fruchtaromastoffe, vorzugsweise Aromastoffe von Zitronen, Orangen, Limonen, Grapefruit oder Mischungen davon, und/oder Denatonium-Benzolat (Bitrex®). Besonders bevorzugt ist Denatonium-Benzolat.

Die erfindungsgemäße feste Darreichungsform eignet sich zur oralen, vaginalen oder rektalen, vorzugsweise zur oralen Einnahme. Vorzugsweise ist sie nicht filmförmig.

Die erfindungsgemäße Darreichungsform kann in multipartikulärer Form, bevorzugt in Form von Mikrotabletten, Mikrokapselfn, Mikropellets, Granulaten, Sphäroiden, Perlen oder Pellets, ggf. in Kapseln abgefüllt oder zu Tabletten verpreßt, vorzugsweise zur oralen Verabreichung, vorliegen. Vorzugsweise weisen die multipartikulären Formen eine Größe bzw. Größenverteilung im Bereich von 0,1 bis 3 mm, besonders bevorzugt im Bereich von 0,5 bis 2 mm auf. Je nach gewünschter Darreichungsform werden ggf. auch die üblichen Hilfsstoffe (B) zur Formulierung der Darreichungsform mitverwendet.

Die erfindungsgemäß gegen Missbrauch gesicherte, feste Darreichungsform wird vorzugsweise ohne Extruder-Einsatz hergestellt, indem vorzugsweise die Komponenten (A), (B), (C) und die ggf. vorhandene Komponente (D) sowie ggf. mindestens eine der ggf. vorhandenen weiteren missbrauchsverhindernden Komponenten (a) – (f) mitgemischt oder, wenn notwendig, separat unter Zugabe der Komponente (C) und gegebenenfalls der Komponente (D) gemischt werden und die resultierende Mischung bzw. die resultierenden Mischungen ggf. nach einer Granullierung zu der Darreichungsform unter vorangehender oder gleichzeitiger Wärmeeinwirkung durch Krafteinwirkung geformt wird bzw. werden.

Diese Erwärmung und Krafteinwirkung zur Herstellung der Darreichungsform erfolgt ohne Extruder-Einsatz.

Die Mischung der Komponenten (A), (B), (C) und ggf. (D) sowie bzw. der ggf. vorhandenen weiteren Komponenten (a) – (f) und ggf. der Komponenten (C) und der ggf. vorhandenen Komponente (D) erfolgt ggf. jeweils in einem dem Fachmann bekannten Mischgerät. Das Mischgerät kann beispielsweise ein Wälzmischer, Schüttelmischer, Schemmischer oder Zwangsmischer sein.

Die resultierende Mischung bzw. die resultierenden Mischungen wird (werden) vorzugsweise direkt zu der erfindungsgemäßen Darreichungsform unter vorangehender oder gleichzeitiger Wärmeeinwirkung durch Krafteinwirkung geformt. Beispielsweise kann die Mischung durch Direkttablettierung zu Tabletten geformt werden. Bei einer Direkttablettierung unter gleichzeitiger Wärmeeinwirkung wird mit Hilfe des Tablettierwerkzeugs, d. h. des Unterstempels, Oberstempels und der Matrize die zu verpressende Mischung zumindest bis zum Erweichungspunkt der

Polymere-Komponente (C) erhitzt und dabei verpresst. Bei einer Direkttablettierung unter vorangehender Wärmeeinwirkung wird das zu verpressende Gut unmittelbar vor der Tablettierung mindest bis zur Erweichungstemperatur der Komponente (C) erhitzt und anschließend mit Hilfe des Tablettierwerkzeugs verpresst.

Die resultierende Mischung aus den Komponenten (A), (B), (C) und ggf. der Komponente (D) sowie der ggf. vorhandenen Komponenten (a) bis (f) bzw. der Mischung mindestens einer dieser Komponenten (a) bis (f) mit der Komponente (C) kann auch zuerst granuliert und anschließend unter vorangehender oder gleichzeitiger Wärmeeinwirkung unter Krafteinwirkung zu der erfindungsgemäßen Darreichungsform geformt werden.

Bei jeder Krafteinwirkung erfolgt diese solange, bis die Darreichungsform eine Bruchhärte von mindestens 500 N erreicht hat.

Die Granulierung kann durch Feuchtgranulation oder Schmelzgranulation in bekannten Granulatoren durchgeführt werden.

Jede der erwähnten Verfahrensschritte, insbesondere die Erwärmungen und gleichzeitige oder nachfolgende Krafteinwirkung zur Herstellung der erfindungsgemäßen Darreichungsform erfolgt ohne Extruder-Einsatz.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform liegt die erfindungsgemäße Darreichungsform in Form einer Tablette, einer Kapsel oder in Form eines oralen osmotischen therapeutischen Systems (OROS) vor, vorzugsweise wenn mindestens noch eine weitere missbrauchsverhindernde Komponente (a) – (f) vorhanden ist.

Sofern die Komponenten (c) und/oder (d) und/oder (f) in der erfindungsgemäßen Darreichungsform vorhanden sind, ist darauf zu achten, dass sie so formuliert oder so gering dosiert sind, daß sie bei bestimmungsgemäßer Applikation der Darreichungsform praktisch keine den Patienten oder die Wirksamkeit des Wirkstoffs beeinträchtigende Wirkung entfalten können.

Wenn die erfindungsgemäße Darreichungsform die Komponente (d) und/oder (f) enthält, ist die Dosierung so zu wählen, dass bei bestimmungsgemäßer oraler Applikation keine negative Wirkung hervorgerufen wird. Wird jedoch die vorgesehene Dosierung bei einem Missbrauch überschritten, wird Übelkeit bzw. Brechreiz bzw. schlechter Geschmack hervorgerufen. Die jeweilige Menge der Komponente (d) und/oder (f), die vom Patienten bei bestimmungsgemäßer oraler Applikation noch toleriert wird, kann vom Fachmann durch einfache Vorversuche ermittelt werden.

Sofern aber unabhängig von der praktisch nicht möglichen Pulverisierbarkeit der erfindungsgemäßen Darreichungsform zur Sicherung der Darreichungsform der Einsatz der Komponenten (c) und/oder (d) und/oder (f) vorgesehen ist, sollten diese Komponenten bevorzugt in einer so hohen Dosierung zum Einsatz kommen, dass sie bei einer missbräuchlichen Applikation der Darreichungsform eine intensive negative Wirkung beim Missbraucher hervorrufen. Dies gelingt vorzugsweise durch eine räumliche Trennung zumindest des Wirkstoffes bzw. der Wirkstoffe von den Komponenten (c) und/oder (d) und/oder (f), wobei bevorzugt der Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe in wenigstens einer Untereinheit (X) und die Komponenten (c) und/oder (d) und/oder (f) in wenigstens einer Untereinheit (Y) vorliegen, und wobei die Komponenten (c), (d) und (f) bei bestimmungsgemäßer Applikation der Darreichungsform bei Einnahme und/oder im Körper nicht ihre Wirkung entfalten und die übrigen Formulierungskomponenten insbesondere die Komponente (C) und ggf. (D) identisch sind.

Sofern die erfindungsgemäße Darreichungsform wenigstens 2 der Komponenten (c) und (d) bzw. (f) aufweist, können diese jeweils in derselben oder in verschiedenen Untereinheiten (Y) vorliegen. Vorzugsweise liegen, sofern vorhanden, alle Komponenten (c) und (d) und (f) in ein- und derselben Untereinheit (Y) vor.

Untereinheiten im Sinne der vorliegenden Erfindung sind feste Formulierungen, die jeweils neben üblichen, dem Fachmann bekannten Hilfsstoffen den (die) Wirkstoff(e), mindestens ein Polymer (C) und die gegebenenfalls vorhandene Komponente (D) und gegebenenfalls wenigstens eine der gegebenenfalls vorhandenen Komponenten (a) und/oder (b) und/oder (e) bzw. jeweils wenigstens ein Polymer (C) und gegebenenfalls (D) und den (die) Antagonist(en) und/oder das Emetikum (die

Emetika) und/oder die Komponente (e) und/oder die Komponente (f) und gegebenenfalls wenigstens eine der gegebenenfalls vorhandenen Komponenten (a) und/oder (b) enthalten. Dabei ist darauf zu achten, dass jede der genannten Untereinheiten nach den vorstehend angegebenen Verfahren formuliert werden.

Ein wesentlicher Vorteil der getrennten Formulierung der Wirkstoffe von den Komponenten (c) bzw. (d) bzw. (f) in Untereinheiten (X) und (Y) der erfindungsgemäßen Darreichungsform besteht darin, dass bei ihrer bestimmungsgemäßen Applikation die Komponenten (c) und/oder (d) und/oder (f) bei Einnahme und/oder im Körper praktisch nicht freigesetzt werden oder nur in so geringen Mengen freigesetzt werden, dass sie keine den Patienten oder den Therapieerfolg beeinträchtigende Wirkung entfalten oder bei der Passage durch den Körper des Patienten nur an solchen Freisetzungsorten abgegeben werden, an denen eine für ihre Wirksamkeit ausreichende Resorption nicht gegeben ist. Vorzugsweise werden die Komponenten (c) und/oder (d) und/oder (f) bei bestimmungsgemäßer Applikation der Darreichungsform im Körper des Patienten praktisch nicht freigesetzt oder vom Patienten nicht wahrgenommen.

Der Fachmann versteht, dass diese vorstehend genannten Bedingungen in Abhängigkeit von den jeweils eingesetzten Komponenten (c), (d) und/oder (f) sowie der Formulierung der Untereinheiten bzw. der Darreichungsform variieren können. Die für die jeweilige Darreichungsform optimale Formulierung kann durch einfache Vorversuche ermittelt werden. Entscheidend ist, dass die jeweiligen Untereinheiten das Polymer (C) und gegebenenfalls die Komponente (D) enthalten und in der vorstehend angegebenen Weise formuliert wurden.

Sollte es den Missbrauchern wider Erwarten gelingen, eine solche erfindungsgemäße Darreichungsform, welche die Komponenten (c) und/oder (e) und/oder (d) und/oder (f) in Untereinheiten (Y) aufweist, zum Zwecke der mißbräuchlichen Einnahme des Wirkstoffes zu zerklüffern und ein Pulver zu erhalten, das mit einem geeigneten Extraktionsmittel extrahiert wird, wird neben dem Wirkstoff auch die jeweilige Komponente (c) und/oder (e) und/oder (f) und/oder (d) in einer Form erhalten, in der sie von dem Wirkstoff nicht auf einfache Weise zu separieren ist, so dass sie bei der Applikation der manipulierten Darreichungsform,

Insbesondere bei oraler und/oder parenteraler Verabreichung, Ihre Wirkung bei Einnahme und/oder im Körper entfaltet und zusätzlich eine der Komponente (c) und/oder (d) und/oder (f) entsprechende negative Wirkung beim Missbraucher hervorruft oder ein Versuch, den Wirkstoff zu extrahieren durch die Farbgebung abschreckt und so den Missbrauch der Darreichungsform verhindert.

Die Formulierung einer erfindungsgemäßen Darreichungsform, in der eine räumliche Trennung des Wirkstoffes bzw. der Wirkstoffe von den Komponenten (c), (d) und/oder (e), vorzugsweise durch Formulierung in verschiedenen Untereinheiten erfolgt ist, kann in vielfältiger Art und Weise erfolgen, wobei die entsprechenden Untereinheiten in der erfindungsgemäßen Darreichungsform jeweils in beliebiger räumlicher Anordnung zueinander vorliegen können, sofern die vorstehend genannten Bedingungen für die Freisetzung der Komponenten (c) und/oder (d) erfüllt sind.

Der Fachmann versteht, dass die ggf. auch vorliegenden Komponente(n) (a) und/oder (b) bevorzugt sowohl in den jeweiligen Untereinheiten (X) und (Y) als auch in Form von eigenständigen, den Untereinheiten (X) und (Y) entsprechenden Untereinheiten in der erfindungsgemäßen Darreichungsform formuliert werden können, so lange die Sicherung der Darreichungsform gegen den Missbrauch wie auch die Wirkstofffreisetzung bei bestimmungsgemäßer Applikation durch die Art der Formulierung nicht beeinträchtigt werden und das Polymer (C) und gegebenenfalls (D) mit formuliert und die Formulierung gemäß den vorstehend angegebenen Verfahren zur Erzielung der notwendigen Härte durchgeführt wird.

In einer bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Darreichungsform liegen die Untereinheiten (X) und (Y) in multipartikulärer Form vor, wobei Mikrotabletten, Mikrokapseln, Mikropellets, Granulaten, Sphäroiden, Perlen oder Pellets bevorzugt sind und sowohl für die Untereinheit (X) als auch (Y) dieselbe Form, d.h. Gestaltung gewählt wird, damit keine Separierung der Untereinheiten (X) von (Y), z. B. durch mechanische Auslese, möglich ist. Die multipartikulären Formen weisen bevorzugt eine Größe im Bereich von 0,1 bis 3 mm, vorzugsweise 0,5 bis 2 mm auf.

Die Untereinheiten (X) und (Y) in multipartikulärer Form können auch bevorzugt in eine Kapsel abgefüllt oder zu einer Tablette verpreßt werden, wobei die jeweiligen Endformulierungen dergestalt erfolgen, dass die Untereinheiten (X) und (Y) auch in der resultierenden Darreichungsform erhalten bleiben.

Die jeweiligen multipartikulären Untereinheiten (X) bzw. (Y) mit identischer Formgebung sollten auch nicht visuell voneinander unterscheidbar sein, damit sie vom Missbraucher nicht durch einfaches Sortieren voneinander separiert werden können. Dies kann beispielsweise durch das Aufbringen identischer Überzüge gewährleistet werden, die neben dieser Egalisierungsfunktion auch weitere Funktionen übernehmen können, wie z.B. die Retardierung eines oder mehrerer Wirkstoffe oder eine magensaftresistente Ausrüstung der jeweiligen Untereinheiten.

Die multipartikulären Untereinheiten können auch als Slurry oder als Suspension in pharmazeutisch unbedenklichen Suspensionsmedien als orale Darreichungsform formuliert werden.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind die Untereinheiten (X) und (Y) jeweils schichtförmig zueinander angeordnet.

Bevorzugt sind hierfür die schichtförmigen Untereinheiten (X) und (Y) in der erfindungsgemäßen Darreichungsform vertikal oder horizontal zueinander angeordnet, wobei jeweils auch eine oder mehrere schichtförmige Untereinheiten (X) und eine oder mehrere schichtförmige Untereinheiten (Y) in der Darreichungsform vorliegen können, so daß neben den bevorzugten Schichtenfolgen (X)-(Y) bzw. (X)-(Y)-(X) beliebige andere Schichtenfolgen in Betracht kommen, ggf. in Kombination mit Schichten enthaltend die Komponenten (a) und/oder (b).

Ebenfalls bevorzugt ist eine erfindungsgemäße Darreichungsform, in der die Untereinheit (Y) einen Kern bildet, der von der Untereinheit (X) vollständig umhüllt wird, wobei zwischen diesen Schichten eine Trennschicht (Z) vorhanden sein kann. Ein entsprechender Aufbau eignet sich bevorzugt auch für die vorstehend genannten multipartikulären Formen, wobei dann beide Untereinheiten (X) und (Y) sowie eine

24

ggf. vorhandene Trennschicht (Z), die der erfindungsgemäßen Härteanforderung genügen muss, in ein- und derselben multipartikulären Form formuliert sind. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Darreichungsform bildet die Untereinheit (X) einen Kern, der von der Untereinheit (Y) umhüllt wird, wobei letztere wenigstens einen Kanal aufweist, der von dem Kern an die Oberfläche der Darreichungsform führt.

Zwischen einer Schicht der Untereinheit (X) und einer Schicht der Untereinheit (Y) kann die erfindungsgemäße Darreichungsform jeweils eine oder mehrere, vorzugsweise eine, ggf. quellbare Trennschicht (Z) zur räumlichen Trennung der Untereinheit (X) von (Y) aufweisen.

Sofern die erfindungsgemäße Darreichungsform die schichtförmigen Untereinheiten (X) und (Y) sowie eine ggf. vorhandene Trennschicht (Z) in einer zumindest teilweise vertikalen oder horizontalen Anordnung aufweist, liegt sie bevorzugt in Form einer Tablette oder eines Laminats vor.

Hierbei kann in einer besonders bevorzugten Ausführungsform die freie Oberfläche der Untereinheit (Y) vollständig und ggf. zumindest ein Teil der freien Oberfläche der Untereinheit(en) (X) und ggf. zumindest ein Teil der freien Oberfläche der ggf. vorhandenen Trennschicht(en) (Z) mit wenigstens einer die Freisetzung der Komponente (c) und/oder (e) und/oder (d) und/oder (f) verhandelnden Barrierschicht (Z') überzogen sein. Auch die Barrierschicht (Z') muss die erfindungsgemäßen Härtebedingungen erfüllen.

Ebenfalls besonders bevorzugt ist eine Ausführungsform der erfindungsgemäßen Darreichungsform, die eine vertikale oder horizontale Anordnung der Schichten der Untereinheiten (X) und (Y) und wenigstens eine dazwischen angeordnete Push-Schicht (p) sowie ggf. eine Trennschicht (Z) aufweist, in der sämtliche freie Oberflächen des aus den Untereinheiten (X) und (Y), der Push-Schicht und der ggf. vorhandenen Trennschicht (Z) bestehenden Schichtaufbaus mit einem semipermeablen Überzug (E) ausgerüstet sind, der für ein Freisetzungsmittel, d.h. üblicherweise eine physiologische Flüssigkeit, durchlässig, für den Wirkstoff und für die Komponente (c) und/oder (d) und/oder (f) im wesentlichen undurchlässig ist, und

wobei dieser Überzug (E) im Bereich der Untereinheit (X) wenigstens eine Öffnung zur Freisetzung des Wirkstoffes aufweist.

Eine entsprechende Darreichungsform ist dem Fachmann beispielsweise unter der Bezeichnung orales osmotisches therapeutisches System (OROS), ebenso wie geeignete Materialien und Verfahren zu dessen Herstellung, u.a. aus US 4,612,008, US 4,765,989 und US 4,783,337 bekannt. Die entsprechenden Beschreibungen werden hiermit als Referenz eingeführt und gelten als Teil der Offenbarung.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform hat die Untereinheit (X) der erfindungsgemäßen Darreichungsform die Form einer Tablette, deren Steg und ggf. eine der beiden Grundflächen mit einer die Komponente (c) und/oder (d) und/oder (f) enthaltenden Barrierschicht (Z') bedeckt ist.

Der Fachmann versteht, dass die bei der Formulierung der erfindungsgemäßen Darreichungsform jeweils zum Einsatz kommenden Hilfsstoffe der Untereinheit(en) (X) bzw. (Y) sowie ggf. der vorhandenen Trennschicht(en) (Z) und/oder der Barrierschicht(en) (Z') in Abhängigkeit von deren Anordnung in der erfindungsgemäßen Darreichungsform, der Applikationsart sowie in Abhängigkeit von dem jeweiligen Wirkstoff der ggf. vorhandenen Komponenten (a) und/oder (b) und/oder (e) und der Komponente (c) und/oder (d) und/oder (f) variieren. Die Materialien, die über die jeweils erforderlichen Eigenschaften verfügen sind, dem Fachmann an sich bekannt.

Sofern die Freisetzung der Komponente (c) und/oder (d) und/oder (f) aus der Untereinheit (Y) der erfindungsgemäßen Darreichungsform mit Hilfe einer Umhüllung, vorzugsweise einer Barrierschicht, verhindert wird, kann die Untereinheit aus üblichen, dem Fachmann bekannten Materialien bestehen, sofern sie wenigstens ein Polymer (C) und gegebenenfalls (D) zur Erfüllung der Härtebedingung der erfindungsgemäßen Darreichungsform enthält.

Ist eine entsprechende Barrierschicht (Z') zur Verhinderung der Freisetzung der Komponente (c) und/oder (d) und/oder (f) nicht vorgesehen, sind die Materialien der

25

Untereinheiten so zu wählen, dass eine Freisetzung der jeweiligen Komponente (c) und/oder (d) aus der Untereinheit (Y) praktisch ausgeschlossen ist.

Bevorzugt können hierzu die nachstehend aufgeführten Materialien zum Einsatz kommen, die auch für den Aufbau der Barrierschicht geeignet sind.

Bevorzugte Materialien sind solche, die ausgewählt sind aus der Gruppe umfassend Alkylcellulosen, Hydroxyalkylcellulosen, Glucanen, Skleroglucanen, Mannanen, Xanthanen, Copolymeren aus Poly[bis(p-carboxyphenoxy)propan und Sebacinsäure, vorzugsweise in einem Molverhältnis von 20:80 (unter der Bezeichnung Polifeprosan 20® am Markt geführt), Carboxymethylcellulosen, Celluloseethern, Celluloseestern, Nitrocellulosen, Polymeren auf Basis von (Meth)acrylsäure sowie deren Estern, Polyamiden, Polycarbonaten, Polyalkylenen, Polyalkylenglykolen, Polyalkylenoxiden, Polyalkylenterephthalate, Polyvinylalkohole, Polyvinylether, Polyvinylester, halogenierte Polyvinyle, Polyglykolide, Polysiloxane sowie Polyurethane und deren Copolymeren.

Besonders geeignete Materialien können ausgewählt werden aus der Gruppe umfassend Methylcellulose, Ethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxybutylmethylcellulose, Celluloseacetat, Cellulosepropionat (von niederem, mittlerem oder erhöhtem Molekulargewicht), Celluloseacetatpropionat, Celluloseacetatbutyrat, Celluloseacetatphtalat, Carboxymethylcellulose, Cellulosetriacetat, Natrium-Cellulosesulfat, Polymethylmethacrylat, Polyethylmethacrylat, Polybutylmethacrylat, Polyisobutylmethacrylat, Polyhexylmethacrylat, Polyisodecylmethacrylat, Polylaurylmethacrylat, Polyphenylmethacrylat, Polymethylacrylat, Polyisopropylacrylat, Polyisobutylacrylat, Polyoctadecylacrylat, Polyethylen, Polyethylen niederer Dichte, Polyethylen hoher Dichte, Polypropylen, Polyethylenglykol, Polyethylenoxid, Polyethylenterephthalat, Polyvinylalkohol, Polyvinylisobutylether, Polyvinylacetat und Polyvinylchlorid.

Besonders geeignete Copolymere können ausgewählt werden aus der Gruppe umfassend Copolymere aus Butylmethacrylat und Isobutylmethacrylat, Copolymere aus Methylvinylether und Maleinsäure mit erhöhtem Molekulargewicht, Copolymere aus Methylvinylether und Maleinsäuremonoethylester, Copolymere aus

Methylvinylether und Maleinsäureanhydrid sowie Copolymere aus Vinylalkohol und Vinylacetat.

Weitere, zur Formulierung der Barrierschicht besonders geeignete Materialien sind Stärke gefülltes Polycaprolacton (WO98/20073), aliphatische Polyesteramide (DE 19 753 534 A1, DE 19 800 698 A1, EP 0 820 698 A1), aliphatische und aromatische Polyesterurethane (DE 19822979), Polyhydroxyalkanoate, insbesondere Polyhydroxybutyrate, Polyhydroxyvalerate), Casein (DE 4 309 528), Polylactide und Copolylactide (EP 0 980 894 A1). Die entsprechenden Beschreibungen werden hiermit als Referenz eingeführt und gelten als Teil der Offenbarung.

Ggf. können die vorstehend genannten Materialien mit weiteren üblichen, dem Fachmann bekannten Hilfsstoffen, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe umfassend Weichmacher, Gleitmittel, Antioxidantien, wie z. B. Glycerinmonostearat, halbsynthetische Triglyceridderivate, halbsynthetische Glyceride, hydriertes Rizinusöl, Glycerinpalmitostearat, Glycerinbehenat, Polyvinylpyrrolidon, Gelatine, Magnesiumstearat, Stearinsäure, Natriumstearat, Talkum, Natriumbenzoat, Borsäure und kolloidalem Silica, Fettsäuren, substituierte Triglyceride, Glyceride, Polyoxyalkylenglykole, Polyalkylenglykole und deren Derivate abgemischt werden.

Sofern die erfindungsgemäße Darreichungsform eine Trennschicht (Z') aufweist, kann diese, ebenso wie die nicht umhüllte Untereinheit (Y) vorzugsweise aus den vorstehend, für die Barrierschicht beschriebenen Materialien bestehen. Der Fachmann versteht, daß auch über die Dicke der Trennschicht die Freisetzung des Wirkstoffes bzw. der Komponente (c) und/oder (d) aus der jeweiligen Untereinheit gesteuert werden kann.

Die erfindungsgemäße Darreichungsform weist eine kontrollierte Freisetzung des Wirkstoffes auf. Sie eignet sich dabei vorzugsweise für eine 2x tägliche Verabreichung an Patienten.

Die erfindungsgemäße Darreichungsform kann einen oder mehrere Wirkstoffe mit Missbrauchspotential zumindest teilweise in einer darüber hinaus retardierten Form aufweisen, wobei die Retardierung mit Hilfe von üblichen, dem Fachmann bekannten

26

Materiellen und Verfahren erzielt werden kann, beispielsweise durch Einbetten des Wirkstoffes in eine retardierend Matrix oder durch das Aufbringen eines oder mehrerer retardierender Überzüge. Die Wirkstoffabgabe muss aber so gesteuert sein, daß die vorstehend genannten Bedingungen jeweils erfüllt sind, z.B. das bei bestimmungsgemäßer Applikation der Darreichungsform der Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe praktisch komplett freigesetzt wird, bevor die ggf. vorhandenen Komponente (c) und/oder (d) eine beeinträchtigende Wirkung entfalten können. Außerdem darf durch die Zugabe von retardierenden Materialien keine Beeinträchtigung der notwendigen Härte erfolgen.

Die kontrollierte Freisetzung aus der erfindungsgemäßen Darreichungsform wird vorzugsweise durch Einbettung des Wirkstoffes in eine Matrix erzielt. Die als Matrixmaterialien dienenden Hilfsstoffe kontrollieren die Wirkstofffreisetzung. Matrixmaterialien können beispielsweise hydrophile, gelbildende Materialien sein, woraus die Wirkstofffreisetzung hauptsächlich durch Diffusion erfolgt, oder hydrophobe Materialien sein, woraus die Wirkstofffreisetzung hauptsächlich durch Diffusion aus den Poren in der Matrix erfolgt.

Als Matrixmaterialien können physiologisch verträgliche, hydrophile Materialien verwendet werden, welche dem Fachmann bekannt sind. Vorzugsweise werden als hydrophile Matrixmaterialien Polymere, besonders bevorzugt Celluloseether, Celluloseester und/oder Acrylharze verwendet. Ganz besonders bevorzugt werden als Matrixmaterialien Ethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Poly(meth)acrylsäure und/oder deren Derivate, wie deren Salze, Amide oder Ester eingesetzt.

Ebenfalls bevorzugt sind Matrixmaterialien aus hydrophoben Materialien, wie hydrophoben Polymeren, Wachsen, Fetten, langkettigen Fettsäuren, Fettalkoholen oder entsprechenden Estern oder Ethern oder deren Gemische. Besonders bevorzugt werden als hydrophobe Materialien Mono- oder Diglyceride von C12-C30-Fettsäuren und/oder C12-C30-Fettalkohole und/oder Wachse oder deren Gemische eingesetzt.

Es ist auch möglich, Mischungen der vorstehend genannten hydrophilen und hydrophoben Materialien als Matrixmaterialien einzusetzen.

Des weiteren können auch die Komponenten (C) und ggf. vorhandene Komponente (D), die zur Erzielung der erfindungsgemäß notwendigen Bruchfestigkeit von mind. 500 N dienen, bereits als zusätzliche Matrixmaterialien dienen.

Sofern die erfindungsgemäße Darreichungsform zur oralen Applikation vorgesehen ist, kann sie bevorzugt auch einen magensaftresistenten Überzug aufweisen, der sich in Abhängigkeit vom pH-Wert der Freisetzungsumgebung auflöst.

Durch diesen Überzug kann erreicht werden, daß die erfindungsgemäße Darreichungsform den Magen trakt unaufgelöst passiert und der Wirkstoff erst im Darm trakt zur Freisetzung gelangt. Vorzugsweise löst sich der magensaftresistente Überzug bei einem pH-Wert zwischen 5 und 7,5 auf.

Entsprechende Materialien und Verfahren zur Retardierung von Wirkstoffen sowie zum Aufbringen magensaftresistenter Überzüge sind dem Fachmann beispielsweise aus „Coated Pharmaceutical Dosage Forms – Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials“ von Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Gerhart, 1. Auflage, 1998, Medpharm Scientific Publishers bekannt. Die entsprechende Literaturbeschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.

Methode zur Bestimmung der Bruchfestigkeit

Zur Überprüfung, ob ein Material als Komponente (C) oder (D) eingesetzt werden kann, wird das Material zu einer Tablette mit einem Durchmesser von 10 mm und einer Höhe von 5 mm mit einer Kraft von 150 N, bei einer Temperatur entsprechend mindestens dem Erweichungspunkt des Materials und bestimmt mit Hilfe eines DSC-Diagramms des Materials verpresst. Mit so hergestellten Tabletten wird gemäß der Methode zur Bestimmung der Bruchfestigkeit von Tabletten, veröffentlicht im Europäischen Arzneibuch 1997, Seite 143, 144, Methode Nr. 2.9.8. unter Einsatz der nachstehend aufgeführten Apparatur die Bruchfestigkeit bestimmt. Als Apparatur für die Messung wird eine Zwick Materialprüfmaschine „Zwick Z 2.5“,

Materialprüfmaschine Fmax 2.5 kN mit einem Traversenweg von max. 1150 mm, der durch einen Aufbau mit Hilfe einer Säule und einer Spindel einzustellen ist, einen freien Arbeitsraum nach hinten von 100 mm und einer zwischen 0,1 bis 800 mm/min. einstellbaren Prüfgeschwindigkeit und einer Software: testControl eingesetzt. Es wird ein Druckstempel mit schraubbaren Einsätzen und einem Zylinder (Durchmesser 10 mm), ein Kraftaufnehmer, Fmax. 1 kN, Durchmesser 8 mm, Klasse 0.5 ab 10 N, Klasse 1 ab 2 N nach ISO 7500-1, mit Hersteller-Prüfzertifikat M nach DIN 55350-18 (Zwick-Bruttokraft Fmax 1,45 kN) zur Messung eingesetzt (alles Apparaturen der Firma Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, Deutschland) mit der Bestell-Nr. BTC-FR 2.5 TH. D09 für die Prüfmaschine, der Bestell-Nr. BTC-LC 0050N. P01 für den Kraftaufnehmer, der Bestell-Nr. BO 70000 S06 für die Zentriervorrichtung.

Figur 1 zeigt die Messung der Bruchfestigkeit einer Tablette, insbesondere die dafür eingesetzte Justierungsvorrichtung (6) der Tablette (4) vor und während der Messung. Darzu wird die Tablette (4) zwischen der oberen Druckplatte (1) und der unteren Druckplatte (3) der nicht dargestellten Vorrichtung zur Kraftaufbringung mit Hilfe von zwei 2-teiligen Einspannvorrichtungen, die jeweils mit der oberen bzw. unteren Druckplatte nach Einstellung des zur Aufnahme und zur Zentrierung der zu messenden Tablette notwendigen Abstands (5) fest verbunden (nicht dargestellt) werden. Zur Einstellung des Abstands (5) können die 2-teiligen Einspannvorrichtungen jeweils auf der Druckplatte, auf der sie gelagert sind, horizontal nach außen oder innen bewegt werden.

Als bruchfest bei einer bestimmten Krafteinwirkung werden auch die Tabletten eingestuft, bei denen kein Bruch feststellbar, aber ggf. eine plastische Verformung der Tablette durch die Krafteinwirkung erfolgt ist.

Bei den erfindungsgemäß erhaltenen Darreichungsformen wird die Bruchfestigkeit nach der aufgeführten Meßmethode bestimmt, wobei von Tabletten abweichenden Darreichungsformen ebenso geprüft werden.

Im Folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen erläutert. Diese Erläuterungen sind lediglich beispielhaft und schränken den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein.

Beispiele:

In einer Reihe von Beispielen wurde Tramadolhydrochlorid als Wirkstoff verwendet. Tramadolhydrochlorid wurde, obwohl Tramadol kein Wirkstoff mit üblichem Mißbrauchspotential ist, da es nicht unter das Betäubungsmittelgesetz fällt, aber wodurch das experimenteller Arbeiten erleichtert wird. Tramadol ist außerdem ein Vertreter der Klasse der Opiode mit ausgezeichneter Wasserlöslichkeit.

Beispiel 1

Komponenten	Pro Tablette	Gesamtansatz
Tramadolhydrochlorid	100 mg	100 g
Polyethylenoxid, NF, MG 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	200 mg	200 g
Gesamtgewicht	300 mg	300 g

Tramadolhydrochlorid und Polyethylenoxiddpulver wurden in einem Freifallmischer gemischt. Ein Tablettierwerkzeug mit Oberstempel, Unterstempel und Matrize für Tabletten mit 10 mm Durchmesser und einem Wölbungsradius von 8 mm wurde in einem Heizschrank auf 80°C erhitzt. Mittels des erhitzten Werkzeugs wurden jeweils 300 mg der Pulvermischung verpreßt, wobei der Preßdruck für mindestens 15 s aufrechterhalten wurde durch Einspannen des Tablettierwerkzeugs in einen Schraubstock.

Die Bruchfestigkeit der Tabletten wurde gemäß der angegebenen Methode mit der angegebenen Apparatur bestimmt. Bei einer Krafteinwirkung von 500 N trat kein Bruch der Tabletten auf.

Die Tablette konnte mit einem Hammer nicht zerklüftet werden. Dies war auch mit Hilfe von Mörser und Pistill nicht möglich.

Die In-vitro-Freisetzung des Wirkstoffs aus der Zubereitung wurde in der Blattrührerapparatur nach Pharm. Eur. bestimmt. Die Temperatur des Freisetzungsmediums betrug 37°C und die Umdrehungsgeschwindigkeit des Rührers 75 min⁻¹. Zu Beginn der Untersuchung wurde jede Tablette in jeweils 600 ml künstlichen Magensaft pH 1,2 gegeben. Nach 30 Minuten wurde durch Zugabe von Lauge der pH-Wert auf 2,3 erhöht, nach weiteren 90 Minuten auf pH 6,5 und nach

nochmals 60 weiteren Minuten auf pH 7,2. Die jeweils zu einem Zeitpunkt im Lösungsmedium befindliche freigesetzte Menge des Wirkstoffs wurde spektralphotometrisch bestimmt.

Zeit	Freigesetzte Menge
30 min	15 %
240 min	52 %
480 min	80 %
720 min	99 %

Beispiel 2

Die Pulvermischung aus Beispiel 1 wurde in Portionen zu 300 mg auf 80°C erhitzt und in die Matrize des Tablettierwerkzeugs eingefüllt. Anschließend erfolgte die Verpressung. Die Tablette weist dieselben Eigenschaften auf wie die Tablette nach Beispiel 1 hergestellt.

Beispiel 3

Rohstoff	Pro Tablette	Gesamtansatz
Tramadolhydrochlorid	50 mg	100 g
Polyethylenoxid, NF, MG 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	100 mg	200 g
Gesamtgewicht	150 mg	300 g

Tramadolhydrochlorid und die vorstehend angegebenen Komponenten wurden in einem Freifallmischer gemischt. Ein Tablettierwerkzeug mit Oberstempel, Unterstempel und Matrize für Tabletten mit 7 mm Durchmesser wurde in einem Heizschrank auf 80°C erhitzt. Mittels des erhitzten Werkzeugs wurden jeweils 150 mg der Pulvermischung verpreßt, wobei der Preßdruck für mindestens 15 s durch Einspannen des Tablettierwerkzeugs in einen Schraubstock aufrechterhalten wurde.

Die Bruchfestigkeit der Tabletten wurde gemäß der angegebenen Methode mit Hilfe der angegebenen Apparatur bestimmt. Bei einer Krafteinwirkung von 500 N trat kein Bruch der Tabletten auf.

Die In-vitro-Freisetzung des Wirkstoffs wurde wie in Beispiel 1 bestimmt und betrug:

Zeit	Freigesetzte Menge
30 min	15 %
240 min	62 %
480 min	88 %
720 min	99 %

Beispiel 4

Rohstoff	Pro Tablette	Gesamtansatz
Tramadolhydrochlorid	100 mg	100 g
Polyethylenoxid, NF, MG 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	180 mg	180 g
Xanthan, NF	20 mg	20 g
Gesamtgewicht	300 mg	300 g

Tramadolhydrochlorid, Xanthan und Polyethylenoxid wurden in einem Freifallmischer gemischt. Ein Tablettierwerkzeug mit Oberstempel, Unterstempel und Matrize für Tabletten mit 10 mm Durchmesser und einem Wölbungsradius von 8 mm wurde in einem Heizschrank auf 80°C erhitzt. Mittels des erhitzten Werkzeugs wurden jeweils 300 mg der Pulvermischung verpreßt, wobei der Preßdruck für mindestens 15 s durch Einspannen des Tablettierwerkzeugs an einen Schraubstock aufrechterhalten wurde.

Die Bruchfestigkeit der Tabletten wurde gemäß der angegebenen Methode mit Hilfe der angegebenen Apparatur gemessen. Bei einer Krafteinwirkung von 500 N trat kein Bruch der Tabletten auf. Die Tabletten wurden etwas plastisch verformt.

Die In-vitro-Freisetzung des Wirkstoffs aus der Zubereitung wurde wie in Beispiel 1 bestimmt und betrug:

Zeit	Freigesetzte Menge
30 min	14 %
240 min	54 %
480 min	81 %
720 min	99 %

Die Tabletten konnten mit einem Messer in Stücke mit bis zu ca. 2 mm Kantenlänge zerschnitten werden. Eine weitere Zerkleinerung bis zur Pulverisierung war nicht

möglich. Beim Versetzen der Stücke mit Wasser bildet sich ein hochviskoses Gel. Das Gel war nur sehr schwer durch eine Injektionskanüle von 0,9 mm zu pressen. Beim Einspritzen des Gels in Wasser mischte sich das Gel nicht spontan mit Wasser, sondern blieb visuell unterscheidbar.

Beispiel 5

Rohstoff	Pro Tablette	Gesamtansatz
Tramadolhydrochlorid	50 mg	100 g
Polyethylenoxid, NF, MG 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	90 mg	180 g
Xanthan, NF	10 mg	20 g
Gesamtgewicht	300 mg	300 g

Tramadolhydrochlorid, Xanthan und Polyethylenoxid wurden in einem Freifallmischer gemischt. Ein Tablettierwerkzeug mit Oberstempel, Unterstempel und Matrize für Oblongtabletten mit 10 mm Länge und 5 mm Breite wurde in einem Heizschrank auf 90°C erhitzt. Mittels des erhitzten Werkzeugs wurden jeweils 150 mg der Pulvermischung verpreßt, wobei der Preßdruck für mindestens 15 s durch Einspannen des Tablettierwerkzeugs in einen Schraubstock aufrechterhalten.

Die Bruchfestigkeit der Tabletten wurde gemäß der angegebenen Methode mit Hilfe der angegebenen Apparatur gemessen: Bei einer Krafteinwirkung von 500 N trat kein Bruch der Tabletten auf. Die Tabletten wurden etwas plastisch verformt.

Die in-vitro-Freisetzung des Wirkstoffs aus der Zubereitung wurde wie in Beispiel 1 bestimmt und betrug:

Zeit	Freigesetzte Menge
30 min	22 %
120 min	50 %
240 min	80 %
360 min	90 %
480 min	99 %

Die Tabletten konnten zu Stückchen bis zu ca. 2 mm Kantenlänge zerschnitten, aber nicht pulverisiert werden. Bei Versetzen der Stücke mit Wasser bildet sich ein

hochviskoses Gel. Das Gel war nur sehr schwer durch eine Injektionskanüle von 0,9 mm zu pressen. Bei Einspritzen des Gels in Wasser mischte sich das Gel nicht spontan mit Wasser, sondern blieb visuell unterscheidbar.

Beispiel 6

Wie in Beispiel 1 beschrieben, wurde eine Tablette mit folgender Zusammensetzung hergestellt:

Komponenten	ProTablette	Pro Ansatz
Oxycodon Hydrochlorid	20,0 mg	0,240 g
Xanthan NF	20,0 mg	0,240 g
Polyethylenoxid, NF, MG 7 000 000 (Polyox WSR 303 Dow Chemicals)	110,0 mg	1,320 g
Gesamtgewicht	150,0 mg	1,800 g

Die Freisetzung des Wirkstoffs wurde wie folgt bestimmt:

Die in-vitro-Freisetzung des Wirkstoffs aus der Tablette wurde in der Blattrührerapparatur nach Pharm. Eur. bestimmt. Die Temperatur des Freisetzungsmediums betrug 37°C und die Umdrehungsgeschwindigkeit 75 U pro Minute. Als Freisetzungsmedium diente der in der USP beschriebene Phosphatpuffer pH 6,8. Die zum jeweiligen Prüfzeitpunkt im Lösungsmittel befindliche Menge des Wirkstoffs wurde spektralphotometrisch bestimmt.

Zeit	Mittelwert
0 min	0 %
30 min	17 %
240 min	61 %
480 min	90 %
720 min	101,1 %

Die Bruchfestigkeit der Tabletten wurde gemäß der angegebenen Methode mit Hilfe der angegebenen Apparatur gemessen. Bei einer Kräfteinwirkung von 500 N trat kein Bruch der Tabletten auf.

Die Tabletten konnten zu Stückchen bis zu ca. 2 mm Kantenlänge zerschnitten, aber nicht pulverisiert werden. Bei Versetzen der Stücke mit Wasser bildet sich ein hochviskoses Gel. Das Gel war nur sehr schwer durch eine Injektionskanüle von 0,9 mm zu pressen. Bei Einspritzen des Gels in Wasser mischte sich das Gel nicht spontan mit Wasser, sondern blieb visuell unterscheidbar.

Beispiel 7:

Komponenten	Pro Tablette	Gesamtansatz
Tramadol HCL	100,0 mg	2,0 g
Polyethylenoxid, NF, MG 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	221,0 mg	4,42 g
Hydroxypropylmethylcellulose (Methocel 90 SH 100 000 cP von ShinEtsu)	20,0 mg	0,4 g
Butylhydroxytoluol (BHT)	0,2 mg	0,004 g
Gesamtgewicht	341,2 mg	6,824 g

Die angegebene BHT-Menge wurde in Ethanol (96%) gelöst, so dass man eine 7,7%-ige (m/m) ethanolische Lösung erhielt. Diese wurde mit dem Polyethylenoxid gemischt und anschließend bei 40°C für 12 h getrocknet.

Alle weiteren Komponenten wurden dieser getrockneten Mischung zugesetzt und in einem Freifallmischer für 15 min gemischt.

Die Herstellung der Tabletten erfolgte nach demselben Verfahren, wie es in Beispiel 1 angegeben. Es wurden runde Stempel (Durchmesser 10 mm) mit einem Wölbungsradius von 8 mm verwendet.

Die Bruchfestigkeit der Tabletten wurde nach der vorstehend beschriebenen Methode bestimmt. Bei einer Krafteinwirkung von 500 N trat kein Bruch auf. Die Tablette konnte weder mit einem Hammer noch mit Hilfe von Mörser und Pistill zerkleinert werden.

Die In vitro Freisetzung des Wirkstoffs aus der Darreichungsform wurde gemäß den Angaben in Beispiel 1 zur Bestimmung der Freisetzung durchgeführt.

Zeit	Freigesetzte Wirkstoffmenge
30 min	17 %
240 min	59 %
480 min	86 %
720 min	98 %

Beispiel 8

Komponenten	Pro Tablette	Gesamtansatz
Tramadol HCL	100,0 mg	2,0 g
Polyethylenoxid, NF, MG 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	221,0	4,42 g
Hydroxypropylmethylcellulose (Methocel 90 SH 100 000 cP von ShinEtsu)	20,0 mg	0,4 g
Gesamtgewicht	341,0 mg	6,82 g

Die einzelnen Komponenten wurden in einem Freifallmischer für 15 Minuten gemischt. Die Herstellung der Tabletten erfolgte gemäß Beispiel 1 mit einem heißen Tablettierwerkzeug. Es wurden runde Stempel (Durchmesser 10 mm) mit einem Wölbungsradius von 8 mm verwendet.

Die Bruchfestigkeit der Tabletten wurde nach der angegebenen Methode bestimmt. Bei einer Krafteinwirkung von 500 N trat kein Bruch auf. Die Tablette konnte weder mit einem Hammer noch mit Hilfe von Mörser und Pistill zerkleinert werden.

Die in vitro Freisetzung des Wirkstoffs aus der Zubereitung wurde wie in Beispiel 1 angegeben bestimmt.

Zeit	Freigesetzte Wirkstoffmenge
30 min	16 %
240 min	57 %
480 min	84 %

720 min	96 %
---------	------

Patentansprüche:

1. Gegen Missbrauch gesicherte, ohne Extrusion thermogeformte Darreichungsform, dadurch gekennzeichnet, dass sie neben einem oder mehreren Wirkstoffen mit Mißbrauchspotential (A) sowie ggf. physiologisch verträglichen Hilfsstoffen (B) mindestens ein synthetisches oder natürliches Polymer (C) und ggf. mindestens ein Wachs (D) aufweist, wobei die Komponente (C) und die gegebenenfalls vorhandene Komponente (D) eine Bruchfestigkeit von mindestens 500 N aufweist.
2. Darreichungsform gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie in Form einer Tablette vorliegt.
3. Darreichungsform gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie in multipartikulärer Form, vorzugsweise in Form von Mikrotabletten, Mikropellets, Granulaten, Sphäroiden, Perlen oder Pellets, ggf. zu Tabletten verpreßt oder in Kapseln abgefüllt, vorliegt.
4. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Polymer (C) wenigstens ein Polymer ausgewählt aus der Gruppe umfassend Polyethylenoxid, Polymethylenoxid, Polypropylenoxid, Polyethylen, Polypropylen, Polyvinylchlorid, Polycarbonat, Polystyrol, Polyacrylat, Copolymerisate und deren Mischungen, vorzugsweise Polyethylenoxid, enthält.
5. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Polyethylenoxid (C) ein Molekulargewicht von mindestens 0,5 Mio. aufweist.
6. Darreichungsform gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Molekulargewicht des Polyethylenoxids (C) mindestens 1 Mio. beträgt.

32

7. Darreichungsform gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Molekulargewicht des Polyethylenoxids (C) 1-15 Mio. beträgt.
8. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Wachs (D) wenigstens ein natürliches, halbsynthetisches oder synthetisches Wachs mit einem Erweichungspunkt von wenigstens 60°C enthält.
9. Darreichungsform gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Wachs (D) Carnaubawachs oder Bienenwachs ist.
10. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Komponente(n) (C) und gegebenenfalls (D) in solchen Mengen vorliegt, dass die Darreichungsform eine Bruchfestigkeit von mindestens 500 N aufweist.
11. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff (A) wenigstens ein Wirkstoff ausgewählt aus der Gruppe umfassend Opioid, Tranquillantien, Stimulation, Barbiturate und weitere Betäubungsmittel ist.
12. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass sie noch mindestens eine der nachfolgenden Komponenten a)-f) aufweist:
 - (a) wenigstens einen den Nasen- und/oder Rachenraum reizenden Stoff,
 - (b) wenigstens ein viskositätserhöhendes Mittel, das in einem mit Hilfe einer notwendigen Mindestmenge an einer wässrigen Flüssigkeit aus der Darreichungsform gewonnenen Extrakt ein Gel bildet, welches vorzugsweise beim Einbringen in eine weitere Menge einer wässrigen Flüssigkeit visuell unterscheidbar bleibt,

- (c) wenigstens einen Antagonisten für den Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe mit Missbrauchspotential
 - (d) wenigstens ein Emetikum.
 - (e) wenigstens einen Farbstoff als aversives Mittel
 - (f) wenigstens einen Bitterstoff.
13. Darreichungsform gemäß Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass der Reizstoff gemäß Komponente (a) ein Brennen, einen Juckreiz, einen Niesreiz, eine vermehrte Sekretbildung oder eine Kombination mindestens zweier dieser Reize verursacht.
14. Darreichungsform gemäß Anspruch 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, dass der Reizstoff gemäß Komponente (a) auf einem oder mehreren Inhaltsstoffen wenigstens einer Scharfstoffdroge basiert.
15. Darreichungsform gemäß Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Scharfstoffdroge wenigstens eine Droge ausgewählt aus der Gruppe umfassend *Allii sativi Bulbus*, *Asari Rhizoma* c. *Herba*, *Calami Rhizoma*, *Capsici Fructus* (Paprika), *Capsici Fructus acer* (Cayennepfeffer), *Curcumae longae Rhizoma*, *Curcumae xanthorrhizae Rhizoma*, *Galangae Rhizoma*, *Myristicae Semen*, *Piperis nigri Fructus* (Pfeffer), *Sinapis albae* (Erucae) *Semen*, *Sinapis nigri Semen*, *Zedoariae Rhizoma* und *Zingiberis Rhizoma*, besonders bevorzugt wenigstens eine Droge ausgewählt aus der Gruppe umfassend *Capsici Fructus* (Paprika), *Capsici Fructus acer* (Cayennepfeffer) und *Piperis nigri Fructus* (Pfeffer) ist.
16. Darreichungsform gemäß Anspruch 14 oder 15, dadurch gekennzeichnet, dass der Inhaltsstoff der Scharfstoffdroge als eine o-Methoxy(Methyl)-phenol-Verbindung, eine Säureamid-Verbindung vorliegt, ein Senföl oder eine Sulfidverbindung ist oder sich von einer solchen Verbindung ableitet.

33

17. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 14 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass der Inhaltsstoff der Scharfstoffdroge wenigstens ein Inhaltsstoff ausgewählt aus der Gruppe umfassend Myristicin, Elemicin, Isoeugenol, β -Asaron, Safrol, Gingerolen, Xanthorrhizol, Capsaicinoiden, vorzugsweise Capsaicin, Piperin, vorzugsweise trans-Piperin, Glucosinolaten, vorzugsweise auf Basis von nichtflüchtigen Senfölen, besonders bevorzugt auf Basis von p-Hydroxybenzylsenföl, Methylmercaptosenföl oder Methylsulfonylsenföl, und eine von diesen Inhaltsstoffen abgeleiteten Verbindung ist.
18. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 12 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass die Komponente (b) wenigstens ein viskositätserhöhendes Mittel ausgewählt aus der Gruppe umfassend mikrokristalline Cellulose mit 11 Gew.-% Carboxymethylcellulose-Natrium (Avicel[®] RC 591), Carboxymethylcellulose-Natrium (Blanose[®], CMC-Na C300P[®], Frimulsion BLC-5[®], Tylose C300 P[®]), Polyacrylsäure (Carbopol[®] 980 NF, Carbopol[®] 981), Johannisbrotkernmehl (Cesagum[®] LA-200, Cesagum[®] LID/150, Cesagum[®] LN-1), Pektine aus Citrusfrüchten oder Äpfeln (Cesapectin[®] HM Medium Rapid Set), Wachsmaisstärke (C*Gel 04201[®]), Natriumalginat (Frimulsion ALG (E401)[®]), Guarkernmehl (Frimulsion BM[®], Polygum 26/1-75[®]), Iota-Carrageen (Frimulsion D021[®]), Karaya Gummi, Gellangummi (Kelcogel F[®], Kelcogel LT100[®]), Galaktomannan (Meyprogat 150[®]), Tarakernmehl (Polygum 43/1[®]), Propylenglykoalginat (Protanal-Ester SD-LB[®]), Apfelpektin, Natrium-Hyaluronat, Tragant, Taragummi (Vidogum SP 200[®]), fermentiertes Polysaccharid- Wulan Gum (K1A96) und Xanthan-Gummi (Xantural 180[®]) ist.
19. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 12 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass die Komponente (c) wenigstens ein Opioid-Antagonist ausgewählt aus der Gruppe umfassend Naloxon, Naltrexon, Nalmefen, Nalid, Nalmexon, Nalorphin, Naluphin und eine entsprechende physiologisch verträgliche Verbindung, insbesondere eine Base, ein Salz oder Solvat ist.
20. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 12 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass als Komponente (c) wenigstens ein Neuroleptikum als

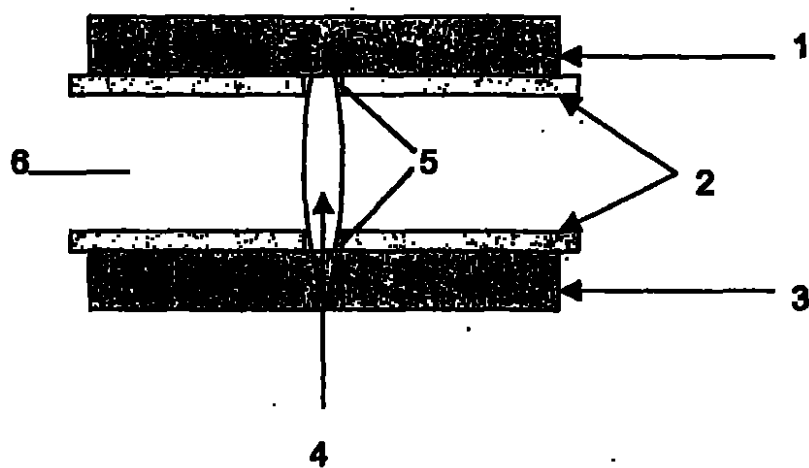
Stimulanz-Antagonist, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe umfassend Haloperidol, Promethacin, Fluophenozin, Perphenazin, Levomepromazin, Thioridazin, Perazin, Chlorpromazin, Chlorprothexin, Zucklopantexol, Flupentexol, Prithipendyl, Zotepin, Penperidol, Piparmeron, Melperol und Bromperidol ist.

21. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 12 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass das Emetikum gemäß Komponente (d) auf einem oder mehreren Inhaltsstoffen von Radix Ipecacuanhae (Brechwurzel), vorzugsweise auf dem Inhaltsstoff Emetin basiert, und/oder Apomorphin ist.
22. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 12 bis 21, dadurch gekennzeichnet, dass die Komponente (e) wenigstens ein physiologisch verträglicher Farbstoff ist.
23. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 12 bis 22, dadurch gekennzeichnet, dass die Komponente (f) wenigstens ein Bitterstoff ausgewählt aus der Gruppe umfassend Aromaöle, vorzugsweise Pfefferminzöl, Eukalyptusöl, Bittermandelöl, Menthol und deren Mischungen, Fruchtaromastoffe, vorzugsweise von Zitronen, Orangen, Limonen, Grapefruit und deren Mischungen aus wenigstens 2 Komponenten, Denatoniumbenzoat und deren Mischungen aus wenigstens 2 Komponenten ist.
24. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 12 bis 23, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe (A) von der Komponente (c) und/oder (d) und/oder (f) räumlich getrennt, vorzugsweise ohne direkten Kontakt sind, wobei der Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe (A) bevorzugt in wenigstens einer Untereinheit (X) und die Komponenten (c) und/oder (d) und/oder (f) in wenigstens einer Untereinheit (Y) vorliegen und die Komponenten (c) und/oder (d) und/oder (f) aus der Untereinheit (Y) bei bestimmungsgemäßer Applikation der Darreichungsform im Körper bzw. bei Einnahme nicht ihre Wirkung entfalten.

34

25. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 24, dadurch gekennzeichnet, dass sie wenigstens einen Wirkstoff zumindest teilweise in retardierter Form enthält.
26. Darreichungsform gemäß Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, dass jeder der Wirkstoffe mit Missbrauchspotential (A) in einer Retardmatrix vorliegt.
27. Darreichungsform gemäß Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, dass die Komponente (C) und/oder die gegebenenfalls vorhandene Komponente (D) auch als Retardmatrixmaterial dient.
28. Verfahren zur Herstellung einer Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 27, dadurch gekennzeichnet, dass man ohne Einsatz eines Extruders die Komponenten (A), (B), (C) und die gegebenenfalls vorhandene Komponente (D) mischt sowie die ggf. vorhandenen Komponenten (a) bis (f) mitmischt oder, soweit notwendig, separat unter Zusatz der Komponente (C) und gegebenenfalls (D) mischt und die resultierende Mischung oder die resultierenden Mischungen ggf. nach einer Granullierung zu der Darreichungsform unter vorangehender oder gleichzeitiger Wärmeeinwirkung durch Krafteinwirkung formt.
29. Verfahren gemäß Anspruch 28, dadurch gekennzeichnet, dass die Granullierung gemäß einer Schmelz- oder Feuchtgranullierung durchgeführt wird.
30. Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 bis 27 erhältlich nach Verfahren gemäß Anspruch 28 oder 29.

35



Figur 1

FORMA DE ADMINISTRACIÓN A PRUEBA DE ABUS

36

La presente invención se refiere a una forma de administración termoconformada sin extrusión a prueba de abuso que contiene, además de uno o más principios (A) activos susceptibles de abuso, así como opcionalmente sustancias (B) auxiliares fisiológicamente aceptables, al menos un polímero (C) sintético o natural y opcionalmente al menos una cera (D), teniendo el componente (C), así como el componente (D) opcionalmente presente cada uno una dureza de al menos 500 N, así como a un procedimiento para la preparación de la forma de administración según la invención.

Muchos principios activos farmacéuticos, además de tener una actividad excelente en su ámbito de utilización en cuestión, son también susceptibles de abuso, es decir, pueden ser utilizados por un consumidor abusivo para originar efectos que no corresponden a su finalidad definida. De esta manera los opiáceos, por ejemplo, los cuales muestran una excelente actividad para combatir dolores de severos a muy severos, son utilizados frecuentemente por consumidores abusivos para inducir un estado de narcosis o euforia.

Con el fin de posibilitar el abuso, el consumidor abusivo desmenuza las formas de administración correspondientes, tales como comprimidos o cápsulas, por ejemplo molidas en un mortero, extrae el principio activo del polvo así obtenido con ayuda preferiblemente de un líquido acuoso y la solución resultante, opcionalmente después de filtrarse a través de algodón o celulosa, se administra parenteralmente, especialmente por vía intravenosa. En este tipo de administración, en comparación con la administración oral abusiva, se da un incremento más acelerado en los niveles de principio activo produciendo al consumidor abusivo el efecto deseado, o sea una "subida". Esta "subida" se obtiene también si la forma de dosificación pulverizada se administra nasalmente, es decir, se esnifa. Como las formas de administración por vía oral con liberación controlada que contienen principios activos susceptibles de abuso no suelen dar lugar a esa subida deseada por el consumidor abusivo, aún cuando se toman oralmente incluso abusivamente en grandes cantidades, tales formas de administración son también finamente desmenuzadas y extraídas con intención de abuso.

En el documento US-A-4.070.494 se propuso añadir un agente hinchable a la forma de administración para impedir el abuso. Cuando se añade agua para extraer el

principio activo, este agente se hincha y origina que el filtrado separado del gel sólo contenga una pequeña cantidad de principio activo.

Un principio correspondiente para impedir el abuso parenteral se basa en el comprimido de múltiples capas descrito en el documento WO 95/20947, que tiene por separado el principio activo susceptible de abuso y al menos un agente gelificante cada uno en capas diferentes.

Otro principio para impedir el abuso parenteral se describe en el documento WO 03/015531 A2. Aquí se describe una forma de administración que contiene un analgésico opiáceo y un colorante como agente aversivo. El color liberado por manipulación inadmisble de la forma de administración tiene la función de disuadir al consumidor abusivo de utilizar la forma de administración que ha sido manipulada.

Otra opción conocida para dificultar el abuso consiste en añadir antagonistas de los principios activos a la forma de administración, como por ejemplo naloxona o naltrexona en el caso de los opioides, o compuestos que causan una respuesta fisiológica de defensa, como por ejemplo Radix Ipecacuanha = raíz de ipecacuana.

Pero ya que como en la mayoría de los casos de abuso sigue siendo necesaria una pulverización de las formas de administración con un principio activo apropiado para el abuso, fue objeto de la presente invención dificultar o impedir la pulverización de la forma de administración que preceda al abuso con los medios de los que dispone normalmente un consumidor abusivo en potencia y, de esta manera, proporcionar una forma de administración sólida para principios activos susceptibles de abuso que garantiza el efecto deseado si se administra correctamente, pero a partir de la cual no pueden convertirse los principios activos en una forma susceptible de abuso simplemente por pulverización.

Este objeto se ha resuelto al proporcionar una forma de administración termoconformada sin extrusión a prueba de abuso según la invención, la cual contiene, además de uno o más principios (A) activos susceptibles de abuso, al menos un polímero (C) sintético o natural y opcionalmente al menos una cera (D), teniendo el componente (C) y el componente (D) opcionalmente presente cada uno una dureza de al menos 500 N.

Mediante el uso de polímeros con la dureza mínima indicada (medida como se indica en la solicitud), preferiblemente en cantidades tales que la forma de administración también exhibe tal dureza mínima de al menos 500 N, se consigue impedir la pulverización de la forma de administración usando medios convencionales y con ello se dificulta o se previene considerablemente el abuso posterior.

Sin un desmenuzamiento suficiente no es posible entonces una administración parenteral, en particular intravenosa, sin riesgo o la extracción del principio activo a partir de ella lleva demasiado tiempo para el consumidor abusivo o no hay "subida" cuando se toma oralmente de manera abusiva, ya que no tiene lugar una liberación espontánea.

Según la invención, como desmenuzamiento se entiende la pulverización de la forma de administración con medios convencionales de los que dispone normalmente un consumidor abusivo, como por ejemplo un mortero y mano de mortero, un martillo, un mazo u otros medios usuales para la pulverización mediante la aplicación de una fuerza.

La forma de administración según la invención es de este modo adecuada para impedir el abuso por vía parenteral, nasal y/o oral de principios activos, preferiblemente de principios activos farmacéuticos, susceptibles de abuso.

Los principios activos farmacéuticos susceptibles de abuso son conocidos por el experto en la técnica, así como las cantidades de los mismos que deben ser utilizadas y los procedimientos para la producción de los mismos, y pueden estar presentes como tales en la forma de administración según la invención, en forma de sus derivados correspondientes, especialmente ésteres o éteres, o en cada caso en forma de compuestos correspondientes fisiológicamente aceptables, especialmente en forma de sus sales o solvatos correspondientes, como racematos o estereoisómeros. La forma de administración según la invención es también adecuada para la administración de varios principios activos farmacéuticos en una forma de administración. Preferiblemente la forma de administración contiene sólo un principio activo determinado.

La forma de administración según la invención es especialmente adecuada para impedir el abuso de al menos un principio activo farmacéutico seleccionado del grupo que comprende opioides, tranquilizantes, preferiblemente benzodiazepinas, barbitúricos, estimulantes y otros narcóticos.

La forma de administración según la invención es especialmente muy adecuada para impedir el abuso de un opiáceo, tranquilizante o de otro narcótico seleccionado del grupo que comprende N-(1-[2-(4-etil-5-oxo-2-tetrazolin-1-il)etil]-4-metoximetil-4-piperidil)propionanilida (alfentanil), ácido 5,5-dialilbarbitúrico (alobarbital), allprodina, alfaprodina, 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-benzodiazepina (alprazolam), 2-dietilaminopropiofenona (anfepirmona), (±)-α-metil-fenetilamina (anfetamina), 2-(α-metilfenetilamino)-2-fenilacetoneitrilo (anfetaminil),

ácido 5-etil-5-isopentilbarbitúrico (amobarbital), anileridina, apocodeína, ácido 5,5-dietilbarbitúrico (barbital), bencilmorfina, becitramida, 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-ciclopropilmetil-4,5a-epoxi-7a[(S)-1-hidroxi-1,2,2-trimetil-propil]-6-metoxi-8,14-*endo*-etanomorfinan-3-ol (buprenorfina),
 5 ácido 5-butil-5-etilbarbitúrico (butobarbital), butorfanol, (7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-2-oxo-5-fenil-2*H*-1,4-benzodiazepina-3-il)-dimetil-carbamato (camazepam), (1*S*,2*S*)-2-amino-1-fenil-1-propanol (catina / D-norpseudoefedrina), 7-cloro-*N*-metil-5-fenil-3*H*-1,4-benzodiazepin-2-ilamin-4-óxido (clorodiazepóxido), 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-benzodiazepina-2(3*H*)-ona (clonazepam), clonitaceno, ácido 7-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepina-3-carboxílico (cloracepato), 5-(2-clorofenil)-7-etil-1-metil-1*H*-tieno[2,3-*e*][1,4]diazepin-2(3*H*)-ona (clotacepam), 10-cloro-11b-(2-clorofenil)-2,3,7,11b-tetrahidrooxazolo[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-6(5*H*)-ona (cloxazolam), (-)-metil-
 15 [3β-benzoiloxi-2β(1a*H*,5a*H*)-tropancarboxilato] (cocaina), 4,5a-epoxi-3-metoxi-17-metil-7-morfinen-6a-ol (codeína), ácido 5-(1-ciclohexenil)-5-etilbarbitúrico (ciclobarbital), ciclorfan, ciprenorfina, 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1*H*-1,4-benzodiazepina-2(3*H*)-ona (cloracepam), desomorfina, dextromoramida, (+)-(1-bencil-3-dimetilamino-2-metil-1-fenilpropil)propionato (dextropropoxifeno), dezocina, diampromida, diamorфона,
 20 7-cloro-1-metil-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (diazepam), 4,5a-epoxi-3-metoxi-17-metil-6a-morfinanol (dihidrocodeína), 4,5α-epoxi-17-metil-3,6a-morfinandiol (dihidromorfina), dimenoxadol, dimefeptanol, dimetilamibuteno, dioxafetil butirato, dipipanona, (6a*R*,10a*R*)-6,6,9-trimetil-3-pentil-6a,7,8,10a-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), etoheptacina, etilmetiltiambuteno, etil-[7-cloro-5-(2-fluorofenil)-2,3-dihidro-2-oxo-1*H*-1,4-benzodiazepin-3-carboxilato] (lofiacepato de etilo),
 25 4,5α-epoxi-3-etoxi-17-metil-7-morfinen-6α-ol (etil morfina), etonitaceno, 4,5α-epoxi-7α-(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 (fencamfamina), 7-[2-(α-metil-
 30 fenetilamino)etil]-teofilina (fenetilina), 3-(α-metilfenetilamino)proplonitrilo (fenproporex), *N*-(1-fenetil-4-piperidil)proplonanilida (fentanil), 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*-
 35 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), heroína, 4,5α-epoxi-3-metoxi-17-metil-8-morfinanona (hidrocodona), 4,5α-epoxi-3-hidroxi-17-metil-8-morfinanona (hidromorfona), hidroxipetidina, isometadona, hidroximetil morfona, 11-cloro-8,12b-dihidro-2,8-dimetil-12b-fenil-4*H*-[1,3]oxazino[3,2-d][1,4]benzodiazepin-4,7(6*H*)-diona (ketazolam), 1-[4-(3-hidroxifenil)-1-metil-4-piperidil]-1-propanona (ketobemidona), acetato de (3*S*,6*S*)-6-dimetilamino-4,4-difenilheptan-3-ilo (levacetilmetadol (LAAM)), (-)-6-dimetilamino-4,4-difenil-3-heptanona (levometadona), (-)-17-metil-3-morfinanol (levorfanol), levofenacilmorfano, lofantaniil, 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]isindol-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, dicarbamato de 2-metil-2-propiltrimetileno (meprobamato), meptazinol, metazocina, metilmorfina, *N*,α-dimetilfenetilamina (metamfetamina), (±)-6-dimetilamino-4,4-difenil-3-heptanona (metadona), 2-metil-3-*o*-tolil-4(3*H*)-quinazolinona (metaqualona), metil-[2-fenil-2-(2-piperidil)acetato] (metilfenidato), ácido 5-etil-1-metil-5-fenilbarbitúrico (metilfenobarbital), 3,3-di-*et*il-5-metil-2,4-piperidindiona (metiprikona), metopon, 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4*H*-imidazo[1,5-*a*][1,4]benzodiazepina (midazolam), 2-(benzhidriilsulfinil)acetamida (modafinil), 4,5α-epoxi-17-metil-7-morfinen-3,6α-diol (morfina), mirofina, (±)-*trans*-3-(1,1-dimetilheptil)-7,8,10,10α-tetrahidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-6*H*-dibenzo[*b,d*]pirano-9(6α*H*)-ona (nabilona), nalbufina, 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, la savia coagulada 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), (*cis-trans*)-10-cloro-2,3,7,11b-tetrahidro-2-metil-11b-feniloxazolo[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-6(5*H*)-ona (oxazolam), 4,5α-epoxi-14-hidroxi-3-metoxi-17-metil-8-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-etil-5-(1-metilbutil)-barbitúrico (pentobarbital), etil-(1-metil-4-

fenil-4-piperidincarboxilato) (petidina), fenadoxona, fenomorfan, fenazocina, fenoperidina, piminodina, folcodina, 3-metil-2-fenilmorfolina (fenmetrazina), ácido 5-etil-5-fenilbarbitúrico (fenobarbital), α,α -dimetilfenetilamina (fentermina), 7-cloro-5-fenil-1-(2-propinil)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (pinazepam), α -(2-piperidil)benzhdriol alcohol (pipradrol), 1'-(3-clano-3,3-difenilpropil)[1,4'-bipiperidina]-4'-carboxamida (pirtramida), 7-cloro-1-(ciclopropilmetil)-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (prazepam), profadol, proheptazina, promedol, properidina, propoxifeno, N-(1-metil-2-piperidinoetil)-N-(2-piridil)propionamida, metil{3-[4-metoxycarbonil-4-(*N*-fenilpropanamido)piperidino]propanoato} (remifentanil), ácido 5-sec-butil-5-etilbarbitúrico (secbutabarbital), ácido 5-allyl-5-(1-metilbutil)-barbitúrico (secobarbital), N-{4-metoximetil-1-[2-(2-tienil)etil]-4-piperidil}propionanilida (sufentanil), 7-cloro-2-hidroxi-metil-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (temazepam), 7-cloro-5-(1-ciclohexenil)-1-metil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (tetrazepam), etil-(2-dimetilamino-1-fenil-3-ciclohexeno-1-carboxilato) (tilidina (cis y trans)), tramadol, 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]benzodiazepina (triazolam), ácido 5-(1-metilbutil)-5-vinilbarbitúrico (vinilbital), (1*R*,2*R*)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, (1*R*,2*R*,4*S*)-2-(dimetilamino)metil-4-(*p*-fluorobenciloxi)-1-(*m*-metoxifenil)ciclohexanol, (1*R*,2*R*)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol, (1*S*,2*S*)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, (2*R*,3*R*)-1-dimetilamino-3(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol, (1*RS*,3*RS*,6*RS*)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexan-1,3-diol, preferiblemente como racemato, propionato 2-(4-isobutil-fenil) de 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenilo, propionato 2-(6-metoxi-naftalen-2-il) de 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)fenilo, propionato 2-(4-isobutil-fenil) de 3-(2-dimetilaminometil-ciclohex-1-enil)-fenilo, propionato 2-(6-metoxi-naftalen-2-il) de 3-(2-dimetilaminometil-ciclohex-1-enil)-fenilo, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenílico del ácido (RR-SS)-2-acetoxi-4-trifluorometil-benzoico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenílico del ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-trifluorometil-benzoico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenílico del ácido (RR-SS)-4-cloro-2-hidroxi-benzoico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenílico del ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-metil-benzoico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenílico del ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-metoxi-benzoico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenílico del ácido (RR-SS)-2-hidroxi-5-nitro-benzoico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenílico del ácido (RR-SS)-2',4'-difluoro-3-hidroxi-bifenil-4-carboxílico así como los compuestos estereoisoméricos correspondientes, los derivados correspondientes de los mismos en

cada caso, especialmente amidas, ésteres y éteres, y los compuestos fisiológicamente aceptables de los mismos en cada caso, especialmente sus sales y solvatos, prefiriendo especialmente clorhidratos.

La forma de administración según la invención es especialmente adecuada para impedir el abuso de principios activos opioides seleccionados del grupo que comprende oxícodona, hidromorfona, morfina, tramadol y derivados o compuestos fisiológicamente aceptables de los mismos, preferiblemente sus sales o solvatos, preferiblemente sus clorhidratos.

Además, la forma de administración según la invención es especialmente adecuada para impedir el abuso de un principio activo opioide seleccionado del grupo que comprende (1R, 2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, (2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol, (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-ciclohexano-1,3-diol, (1R,2R)-3-(2-dimetilaminoetil-ciclohexil)-fenol, sus sales fisiológicamente aceptables, preferiblemente clorhidratos, enantiómeros fisiológicamente aceptables, estereoisómeros, diastereómeros, y racematos y sus derivados fisiológicamente aceptables, preferiblemente éteres, ésteres o amidas.

Estos compuestos o los métodos de preparación de los mismos se describen en el documento EP-A-693475 o EP-A-780369. Las descripciones correspondientes se incorporan de esta forma como referencia y se consideran parte de la publicación.

Con el fin de alcanzar la dureza necesaria de la forma de administración según la invención, se utiliza al menos un polímero (C) sintético o natural, el cual tiene una dureza, determinada usando el método publicado en la presente solicitud, de al menos 500 N. Preferiblemente se utilizan para este propósito al menos un polímero seleccionado del grupo que comprende poli(óxidos de alquileo), preferiblemente poli(óxidos de metileno), poli(óxidos de etileno), poli(óxidos de propileno); polietileno, polipropileno, poli(cloruro de vinilo), policarbonato, poliestireno, poliacrilato, copolímeros de los mismos y mezclas de al menos dos de los polímeros indicados. Se prefieren poli(óxidos de alquileo) termoplásticos de elevado peso molecular. Se prefieren especialmente poli(óxidos de etileno) de elevado peso molecular con un peso molecular de al menos 0,5 millones, preferiblemente de al menos 1 millón hasta 15 millones, determinado por medidas reológicas. Estos polímeros tienen una viscosidad de desde 4500 hasta 17600 cP a 25°C, medida en una disolución acuosa del 5% en peso utilizando un viscosímetro Brookfield modelo RVF (husillo nº 2 / velocidad rotacional 2 rpm), desde 400 hasta 4000 cP, medida en una solución acuosa del 2%

en peso utilizando el viscosímetro indicado (husillo nº 1 o 3 / velocidad rotacional 10 rpm), o desde 1650 hasta 10000 cP, medida en una solución acuosa del 1% en peso utilizando el viscosímetro indicado (husillo nº 2 / velocidad rotacional 2 rpm).

Los polímeros se utilizan preferiblemente en forma de polvo. Pueden ser
5 solubles en agua.

Por lo demás, con el fin de alcanzar la dureza necesaria de la forma de administración según la invención, es además posible utilizar adicionalmente una cera (D) natural o sintética con una dureza, medida utilizando el método dado a conocer en la presente solicitud, de al menos 500 N. Preferidas son las ceras con un punto de
10 ablandamiento de al menos 80°C. Se prefieren especialmente la cera de carnaúba y la cera de abejas. Más especialmente se prefiere la cera de carnaúba. La cera de carnaúba es una cera natural, que se obtiene de las hojas de la palma de carnaúba y tiene un punto de ablandamiento de al menos 80°C. Cuando se utiliza adicionalmente el componente de cera, éste se utiliza junto con al menos un polímero (C) en
15 cantidades tales, que la forma de administración tiene una dureza de al menos 500 N.

Preferiblemente se utiliza el componente (C) en una cantidad desde el 35 hasta el 99,9% en peso, especialmente preferible de al menos el 50% en peso, muy especialmente preferible de al menos el 60%, en relación al peso total de la forma de administración.

20 Como sustancias (B) auxiliares pueden utilizarse las sustancias auxiliares convencionales conocidas para la formulación de formas de administración sólidas. Preferiblemente éstas son agentes de ablandamiento, como polietilenglicol, sustancias auxiliares que influyen en la liberación de principio activo, preferiblemente polímeros hidrófobos o hidrófilos, especialmente hidrófilos, muy especialmente preferible
25 hidroxipropilcelulosa, y/o antioxidantes. Como antioxidantes son adecuados ácido ascórbico, butilhidroxianisol, butilhidroxitoluol, sales del ácido ascórbico, monotioglicerina, ácido fosforoso, vitamina C, vitamina E y sus derivados, bisulfito de sodio, especialmente preferible butilhidroxitoluol (BHT) o butilhidroxianisol (BHA) y α -tocopherol.

30 El antioxidante se utiliza preferiblemente en una cantidad de desde el 0,01 hasta el 10% en peso, preferiblemente desde el 0,03 hasta el 5% en peso, en relación al peso total de la forma de administración.

Las formas de administración según la invención se distinguen en que, debido a su dureza, no pueden pulverizarse con ayuda de medios de trituración
35 convencionales al alcance del consumidor abusivo como un mortero y mano de

mortero. Esto elimina prácticamente el abuso oral, parenteral, especialmente el abuso por vía intravenosa o nasal. Sin embargo, con el fin de prevenir cualquier posible abuso de la forma de administración según la invención, las formas de administración pueden contener, en una realización preferida, otros agentes que dificultan o impiden el abuso como sustancias (B) auxiliares.

De esta manera, la forma de administración a prueba de abuso según la invención, que tiene, además de uno o más principios activos susceptibles de abuso, al menos un polímero (C) endurecedor y opcionalmente al menos una cera (D), y todavía al menos uno de los siguientes componentes (a)-(f) como sustancias (B) auxiliares:

- 10 (a) al menos una sustancia que irrita las fosas nasales y/o faringe,
- (b) al menos un agente que aumenta la viscosidad, el cual, con ayuda de una mínima cantidad necesaria de un líquido acuoso, forma un gel a partir de la forma de administración que preferiblemente continúa siendo distinguible visualmente cuando se añade a una cantidad adicional de líquido acuoso,
- 15 (c) al menos un antagonista para cada uno de los principios activos susceptibles de abuso,
- (d) al menos un emético,
- (e) al menos un colorante como agente aversivo,
- (f) al menos una sustancia amarga.

20 Los componentes (a) a (f) son cada uno individualmente adecuados para proteger adicionalmente la forma de administración según la invención del abuso. Por consiguiente, el componente (a) es preferiblemente adecuado para proteger la forma de administración de abuso por vía nasal, oral y/o parenteral, preferiblemente por vía intravenosa, el componente (b) preferiblemente para el abuso por vía parenteral, 25 especialmente preferible para el abuso por vía intravenosa y/o nasal, el componente (c) preferiblemente para el abuso por vía nasal y/o parenteral, especialmente preferible para el abuso por vía intravenosa, el componente (d) preferiblemente para el abuso por vía parenteral, especialmente preferible por vía intravenosa y/o abuso por vía oral y/o nasal, el componente (e) como un repelente visual para el abuso por vía oral o 30 parenteral, y el componente (f) para el abuso por vía oral o nasal. Mediante el uso combinado según la invención de al menos uno de los componentes indicados anteriormente se logra dificultar todavía más eficazmente el abuso de formas de administración según la invención.

45

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

En otra realización, la forma de administración según la invención puede tener
5 todos los componentes (a)-(f).

Si la forma de administración según la invención abarca el componente (a) para evitar el abuso, se consideran como sustancias que irritan las fosas nasales y/o la faringe todas aquellas sustancias según la invención que, cuando se administran correspondientemente por vía de las fosas nasales y/o de la faringe, generan una
10 reacción física la cual o bien es tan desagradable para el consumidor abusivo que no desea o no puede continuar con la administración, por ejemplo escozor, o bien contrarrestan de una manera fisiológica la asimilación del principio activo correspondiente, por ejemplo debido a un incremento la secreción nasal o a estomudos. Aquellas sustancias que convencionalmente irritan las fosas nasales y/o
15 faringe pueden también originar una sensación muy desagradable o incluso un dolor insoportable cuando se administran parenteralmente, especialmente por vía intravenosa, de tal manera que el consumidor abusivo no desea o no puede continuar tomando la sustancia.

Sustancias irritantes de las fosas nasales y/o faringe especialmente adecuadas
20 son aquellas sustancias que causan escozor, picor, el impulso de estornudar, un incremento de las secreciones o una combinación de al menos dos de esos estímulos. Las sustancias correspondientes y las cantidades de las mismas que se usan convencionalmente son bien conocidas por el experto en la técnica o pueden identificarse por medio de simples pruebas preliminares.

25 La sustancia irritante de las fosas nasales y/o de la faringe del componente (a) se basa preferiblemente en uno o más constituyentes o una o más partes de plantas, de al menos una droga con sustancias picantes.

Las correspondientes drogas con sustancias picantes son conocidas por el experto en la técnica y se describen, por ejemplo, en "Pharmazeutische Biologie – Drogen und ihre Inhaltsstoffe" del profesor Dr. Hildebert Wagner, 2ª edición revisada, Editorial
30 Gustav Fischer, Stuttgart-Nueva York, 1982, páginas 82 y las siguientes. La descripción correspondiente se incorpora de esta forma como referencia y se considera parte de la publicación.

Como unidad de administración se entiende una unidad de administración
35 separada o bien separable, como por ejemplo un comprimido o una cápsula.

Preferiblemente pueden añadirse como componente (a) a la forma de administración según la invención uno o más constituyentes de drogas con sustancias picantes, seleccionadas del grupo que consiste en *Allii sativi Bulbus*, *Asari Rhizoma c. Herba*, *Calami Rhizoma*, *Capsici Fructus* (pimiento), *Capsici Fructus acer* (guindilla),
 5 *Curcumae longae Rhizoma*, *Curcumae xanthorrhizae Rhizoma*, *Galangae Rhizoma*, *Myristicae Semen*, *Piperis nigri Fructus* (pimienta), *Sinapis albae* (Erucae) *Semen*, *Sinapis nigri Semen*, *Zedoariae Rhizoma* y *Zingiberis Rhizoma*, especialmente preferible del grupo que consiste en *Capsici Fructus* (pimiento), *Capsici Fructus acer* (guindilla) y *Piperis nigri Fructus* (pimienta).

10 En los constituyentes de las drogas con sustancias picantes se trata preferiblemente de compuestos o-metoxi(metil)-fenol, compuestos de amidas ácidas, esencias de mostaza o compuestos de sulfuro o compuestos derivados de los mismos.

Se prefiere especialmente al menos un constituyente de las drogas con sustancias picantes, seleccionado del grupo que consiste en miristicina, elemicina, isoeugenol, β -asarona, safrol, gingeroles, xantorrizol, capsaicinoides, preferiblemente capsaicina,
 15 derivados de capsaicina, como N-vanilli-9E-octadecenamida, dihidrocapsaicina, nordihidrocapsaicina, homocapsaicina, norcapsaicina y nomorcapsaicina, piperina, preferiblemente trans-piperina, glucosinolatos, preferiblemente basados en esencias no volátiles de la mostaza, especialmente preferible basados en esencia de mostaza
 20 con sustituyentes p-hidroxibencilo, esencia de mostaza con sustituyentes metilmercapto o esencia de mostaza con sustituyentes metilsulfonilo, y compuestos derivados de estos constituyentes.

Preferiblemente, la forma de administración según la invención puede contener las partes de las plantas de las drogas con sustancias picantes correspondientes en una
 25 cantidad del 0,01 al 30% en peso, especialmente preferible del 0,1 al 0,5% en peso, en relación al peso total de la unidad de administración en cada caso.

Si se utilizan uno o más constituyentes de las drogas con sustancias picantes, la cantidad de los mismos en una unidad de administración según la invención se eleva preferiblemente del 0,001 al 0,005% en peso, en relación al peso total de la unidad de
 30 administración.

Otra opción para prevenir el abuso de las formas de administración según la invención consiste en añadir a la forma de administración al menos un agente que aumenta la viscosidad como compuesto (b) adicional para prevenir el abuso, el cual,
 con ayuda de una cantidad mínima necesaria de líquido acuoso, preferiblemente como
 35 un extracto acuoso obtenido a partir de la forma de administración, forma un gel, que

prácticamente no se puede administrar sin peligro y que continúa siendo distinguible visualmente cuando se añade a una cantidad adicional de líquido acuoso.

Para el propósito de la presente invención, distinguible visualmente significa que el gel que contiene el principio activo, formado con ayuda de una cantidad mínima necesaria de líquido acuoso, cuando se introduce, preferiblemente con la ayuda de una aguja hipodérmica, en una cantidad adicional de líquido acuoso a 37°C, continúa siendo esencialmente insoluble y cohesivo y no puede ser dispersado fácilmente, de manera que una administración parenteral, especialmente intravenosa, sin peligro sea imposible. Preferiblemente la duración de la distinción visual asciende al menos a un minuto, preferiblemente al menos a 10 minutos.

El aumento de la viscosidad del extracto hace que sea más difícil o incluso imposible pasarlo a través de una aguja o inyectorio. Si el gel continúa siendo distinguible visualmente, esto significa que el gel obtenido mediante la introducción en una cantidad adicional de líquido acuoso, por ejemplo mediante la inyección en sangre, continúa inicialmente en forma de un hilo altamente continuo, el cual aunque puede de hecho romperse en pequeños fragmentos mediante acción mecánica, no puede dispersarse o incluso disolverse, de manera que una administración parenteral, especialmente intravenosa, sin peligro sea imposible. En combinación con al menos un componente (a) a (e) opcionalmente presente, esto da lugar adicionalmente a un escozor desagradable, a vómitos, a mal sabor y/o a repugnancia visual.

Una administración intravenosa de un gel correspondiente resultaría muy probablemente en una obstrucción de los vasos sanguíneos, asociada con graves daños para la salud del consumidor abusivo.

Con el fin de verificar si el agente que aumenta la viscosidad es adecuado como componente (b) para su utilización en la forma de administración según la invención, el principio activo se mezcla con el agente que aumenta la viscosidad y se suspende en 10 ml de agua a una temperatura de 25°C. Si esto resulta en la formación de un gel que reúne las condiciones mencionadas anteriormente, el agente que aumenta la viscosidad correspondiente es adecuado para prevenir o impedir adicionalmente el abuso de las formas de administración según la presente invención.

Si el componente (b) se añade a la forma de administración según la invención, se utilizan preferiblemente uno o más agentes que aumentan la viscosidad seleccionados del grupo que comprende celulosa microcristalina con el 1,1% en peso de carboximetilcelulosa sódica (Avicel® RC591), carboximetilcelulosa sódica (Blanose®), CMC-Na C300P®, Frimulsion BLC-5®, Tylose C300 P®), ácido poliacrílico (Carbopol®

980 NF, Carbopol® 981), harina de semillas de algarroba (Cesagum® LA-200, Cesagum® LID/150, Cesagum® LN-1), pectinas, preferiblemente de cítricos o de manzana (Cesapectin® HM Medlum Rapid Set), almidón de maíz cáreo (C*Gel 04201®), alginato sódico (Frimulsion ALG (E401) ®), harina de semillas de guar (Frimulsion BM®, Polygum 28/1-75®), iota-carragenina (Frimulsion D021®), goma karaya, goma gellan (Kalcogel F®, Kalcogel LT100®), galactomanano (Meyprogat 150 ®), harina de semilla de tara (Polygum 43/1®), alginato de propilenglicol (Protanal-Ester SD-LB®), hialuronato sódico, tragacanto, goma tara (Vidogum SP 200®), polisacáridos fermentados de goma welan (K1A96) y goma xantan (Xantural 180®). Los xantanos son especialmente preferidos. Los nombres indicados entre paréntesis son las marcas registradas por las cuales los materiales son conocidos comercialmente. En general, una cantidad del(de los) agente(s) que aumenta la viscosidad(s) indicados desde el 0,1 hasta el 20% en peso, especialmente preferible desde el 0,1 hasta el 15% en peso, en relación con el peso total de la forma de administración, es suficiente para cumplir las condiciones indicadas anteriormente.

Los agentes que aumentan la viscosidad del componente (b), si está previsto, están presentes preferiblemente en la forma de administración según la invención en cantidades ≥ 5 mg por cada unidad de administración, es decir por cada unidad de dosificación.

En una realización especialmente preferida de la presente invención, se usan como componente (b) aquellos agentes que aumentan la viscosidad que, por extracción de la forma de administración con la cantidad mínima necesaria de un líquido acuoso, forman un gel que contiene burbujas de aire. Los geles resultantes de esta manera se distinguen por una apariencia turbia, por la cual se avisa adicionalmente de manera óptica al consumidor abusivo en potencia y le disuade de su administración parenteral.

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

También es posible formular los agentes que aumentan la viscosidad y los constituyentes restantes en la forma de administración según la invención en una disposición tal que se encuentran separados especialmente los unos de los otros.

Por lo demás, con el fin de prevenir y proteger el abuso, la forma de administración según la invención puede además tener el componente (c), o sea uno o más antagonistas para el principio activo o principios activos susceptibles de abuso,

encontrándose preferiblemente los antagonistas separados espacialmente de los constituyentes restantes de la forma de administración según la invención y, con un uso adecuado de la forma de administración, no producen ningún efecto.

5 Antagonistas adecuados para impedir el abuso de los principios activos son conocidos por el experto en la técnica y pueden estar presentes en la forma de administración según la invención como tales, o en forma de sus derivados correspondientes, especialmente ésteres o éteres, o en cada caso en forma de los correspondientes compuestos fisiológicamente aceptables de los mismos, especialmente en forma de sus sales o solvatos.

10 Si el principio activo presente en la forma de administración es un opioide, el antagonista utilizado es preferiblemente un antagonista seleccionado del grupo que comprende naloxona, naltrexona, nalmefeno, nalid, nalmexona, nalorfina o nalbufina, en cada caso opcionalmente en forma de un compuesto fisiológicamente aceptable correspondiente, especialmente en forma de una base, una sal o solvato. Cuando está
15 prevista una preparación con el componente (c), se utilizan preferiblemente los antagonistas correspondientes en una cantidad de ≥ 1 mg, especialmente preferible en una cantidad de desde 3 hasta 100 mg, muy especialmente preferible en una cantidad de desde 5 hasta 50 mg por cada forma de administración, es decir, por cada unidad de dosificación.

20 Si la forma de administración según la invención contiene un estimulante como principio activo, el antagonista es preferiblemente un neuroléptico, preferiblemente al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en haloperidol, prometacina, flufenacina, perfenacina, levomepromacina, tioridacina, peracina, clorpromacina, clorprotixeno, zuclopentixol, flupentixol, protipendil, zotepina,
25 benperidol, pipamperona, melperona y bromoperidol.

Preferiblemente la forma de administración según la invención contiene estos antagonistas en una dosis terapéutica convencional conocida por el experto en la técnica, especialmente preferible en una cantidad de dos a tres veces la dosis convencional por cada unidad de dosificación.

30 Si la combinación para prevenir y proteger el abuso de la forma de administración según la invención comprende el componente (d), ésta puede tener al menos un emético, el cual se encuentra preferiblemente en una disposición separada espacialmente de los restantes constituyentes de la forma de administración según la invención y, con un uso adecuado de la forma de administración, no debería producir
35 ningún efecto en el organismo.

50

Los eméticos adecuados para impedir el abuso de un principio activo son conocidos por el experto en la técnica y pueden estar presentes en la forma de administración según la invención como tales, o en forma de sus derivados correspondientes, en particular ésteres o éteres, o en cada caso en forma de los compuestos fisiológicamente aceptables correspondientes, en particular en forma de sus sales o solvatos.

En la forma de administración según la invención puede preferirse un emético basado en uno o más constituyentes de Radix Ipecacuanha (raíz de ipecacuana), preferiblemente basado en el constituyente emetina, como se describe, por ejemplo, en "Pharmazeutische Biologie – Drogen und ihre Inhaltsstoffe" del profesor Dr. Hildebert Wagner, 2ª edición revisada, Editorial Gustav Fischer, Stuttgart-Nueva York, 1982. La descripción bibliográfica correspondiente se incorpora de esta forma como referencia y se considera parte de la publicación.

Preferiblemente la forma de administración según la invención puede tener el emético emetina como componente (d), preferiblemente en una cantidad de ≥ 3 mg, especialmente preferible de ≥ 10 mg y muy especialmente preferible en una cantidad de ≥ 20 mg por cada forma de administración, es decir, por unidad de dosificación.

Asimismo puede utilizarse preferiblemente apomorfinina como emético en la protección contra el abuso según la invención, preferiblemente en una cantidad de preferiblemente ≥ 3 mg, especialmente preferible de ≥ 5 mg y muy especialmente preferible de ≥ 7 mg por cada unidad de dosificación.

Si la forma de administración según la invención contiene un componente (e) como sustancia auxiliar adicional para la prevención del abuso, el uso de tales colorantes origina una coloración intensa de la correspondiente solución acuosa, especialmente cuando se intenta extraer el principio activo para una administración parenteral, preferiblemente intravenosa, que puede actuar como un repelente para el consumidor abusivo en potencia. El abuso oral, que convencionalmente comienza por medio de una extracción acuosa del principio activo, puede ser también prevenido mediante esta coloración. Colorantes adecuados y las cantidades requeridas para el efecto repelente necesario, pueden tomarse del documento WO 03/015531, considerando la publicación correspondiente como parte de la presente publicación e incorporándola de esta forma como referencia.

Si la forma de administración según la invención contiene el componente (f) como sustancia auxiliar adicional para impedir el abuso, se impide así adicionalmente el abuso oral y/o nasal mediante esta adición de al menos una sustancia amarga

mediante el consecuente perjuicio para el sabor de la forma de administración que aparece de esta manera.

Se pueden tomar sustancias amargas adecuadas así como las cantidades efectivas para su utilización del documento US-2003/0084099 A1, debiendo considerarse la publicación correspondiente del mismo como publicación de la presente solicitud e incorporándose de esta forma como referencia. Son preferiblemente adecuadas como sustancias amargas las esencias aromáticas, preferiblemente esencia de menta, esencia de eucalipto, esencia de almendras amargas, mentol, sustancias aromáticas de frutas, preferiblemente sustancias aromáticas de limones, naranjas, limas, pomelo o mezclas de las mismas, y/o benzoato de denatonium (Bitrex[®]). Se prefiere especialmente el benzoato de denatonium.

La forma de administración sólida según la invención es adecuada para la toma por vía oral, por vía vaginal o por vía rectal, preferiblemente por vía oral. Preferiblemente no tiene forma laminar. La forma de administración según la invención puede estar presente en forma de múltiples partículas, preferiblemente en forma de microcomprimidos, microcápsulas, micropellets, gránulos, esferoides, perlas o pellets, opcionalmente introducidas en cápsulas o comprimidas en comprimidos, preferiblemente para aplicación por vía oral. Preferiblemente las formas de múltiples partículas tienen un tamaño o una distribución de tamaños en el intervalo de desde 0,1 hasta 3 mm, especialmente preferible en el intervalo de 0,5 a 2 mm. Dependiendo de la forma de administración deseada, se utilizan opcionalmente también sustancias (B) auxiliares convencionales para la formulación de la forma de administración.

La forma de administración sólida a prueba de abuso según la invención se prepara preferiblemente sin utilización de una extrusora, de tal manera que preferiblemente los componentes (A), (B), (C) y el componente (D) opcionalmente presente y opcionalmente al menos uno de los componentes (a)-(f) adicionales opcionalmente presentes, se mezclan conjuntamente o, en caso necesario, se mezclan separadamente con adición del componente (C) y opcionalmente del componente (D) y la mezcla resultante o mezclas resultantes, opcionalmente después de una granulación, se modela(n) mediante presión, bajo exposición al calor precedente o simultánea, para dar lugar a la forma de administración.

Esa exposición al calor y a presión para la preparación de la forma de administración se lleva a cabo sin utilización de una extrusora.

La mezcla de los componentes (A), (B), (C) y opcionalmente (D), así como o bien de los componentes (a)-(f) opcionalmente presentes y opcionalmente del componente (C) y del componente (D) opcionalmente presente, tiene lugar opcionalmente para cada uno en un equipo mezclador conocido por el experto en la técnica. El equipo
5 mezclador puede ser por ejemplo una mezcladora de rodillos, una mezcladora de agitación, una mezcladora de fuerzas de cizalla, o una mezcladora tipo Eirich.

La mezcla resultante o las mezclas resultantes se modela(n) preferiblemente directamente por aplicación de presión, bajo exposición al calor previa o simultánea, para dar lugar a la forma de administración según la invención. La mezcla puede, por
10 ejemplo, moldearse en forma de comprimidos por compresión directa. En una compresión directa bajo exposición simultánea al calor, se calienta la mezcla con ayuda del instrumental de compresión, es decir del molde inferior, del molde superior y de la matriz, al menos hasta el punto de ablandamiento del polímero (C), y al mismo tiempo se comprime. En una compresión directa bajo exposición previa al calor, el
15 material que va a comprimirse se calienta inmediatamente antes de la compresión al menos a la temperatura de ablandamiento del componente (C) y seguidamente se comprime con ayuda del instrumental de compresión.

La mezcla resultante de los componentes (A), (B), (C) y opcionalmente (D) así como los componentes (a) a (f) opcionalmente presentes o de la mezcla de al menos
20 uno de esos componentes (a) a (f) con el componente (C), puede granularse primeramente y a continuación moldearse por presión, bajo exposición al calor previa o simultánea, para dar lugar a la forma de administración según la invención.

Cada vez que se ejerce una presión, se mantiene dicha presión hasta que la forma de administración alcanza una dureza de al menos 500 N.

25 La granulación puede llevarse a cabo mediante una granulación por vía húmeda o por fusión en granuladores conocidos.

Cada una de las etapas del procedimiento indicadas, especialmente de calentamiento y de presión simultánea o posterior, para la preparación de la forma de administración según la invención se lleva a cabo sin utilización de una extrusora.

30 En otra realización preferida, la forma de administración según la invención se encuentra en forma de un comprimido, una cápsula, o en forma de un sistema terapéutico osmótico para vía oral (OROS), preferiblemente cuando al menos un componente adicional para impedir el abuso (a) a (f) está presente.

Si los componentes (c) y/o (d) y/o (f) están presentes en la forma de administración
35 según la invención, debe tenerse en cuenta, que estén formulados o dosificados

escasamente de tal manera que cuando la forma de administración se administra correctamente, prácticamente no puedan mostrar ningún efecto que pueda afectar al paciente o a la eficacia del principio activo.

Si la forma de administración según la invención contiene el componente (d) y/o (f), la dosificación tiene que seleccionarse de tal manera, que cuando se administra por vía oral correctamente, ésta no causa efecto negativo alguno. Si, sin embargo, se excede la dosificación prevista en caso de abuso, se producen náuseas o un impulso de vómito o un mal sabor. La cantidad particular de componente (d) y/o (f), que es todavía tolerable para el paciente en el supuesto de una administración oral correcta, puede determinarse mediante simples ensayos preliminares por un experto en la técnica.

Si, sin embargo, independientemente del hecho de que la forma de administración según la invención es prácticamente imposible de pulverizar, está previsto el uso los componentes (c) y/o (d) y/o (f) para la protección de la forma de administración, estos componentes deberían utilizarse preferiblemente en dosificaciones suficientemente altas para que, cuando la forma de administración se administre de forma abusiva, den lugar a efectos negativos intensos para el consumidor abusivo. Esto se consigue preferiblemente mediante separación espacial de al menos el principio activo o principios activos de los componentes (c) y/o (d) y/o (f), encontrándose el principio activo o los principios activos en al menos una subunidad (X) y los componentes (c) y/o (d) y/o (f) se encuentran al menos en una subunidad (Y), y no mostrando los componentes (c), (d) y (f) cuando la forma de administración se administra correctamente su efecto durante la toma y/o en el organismo y siendo el resto de los compuestos de la formulación, especialmente el componente (C) y opcionalmente (D), idénticos.

Si la forma de administración según la invención tiene al menos dos de los componentes (c), y (d) o (f), estos pueden encontrarse cada uno en la misma o en diferentes subunidades (Y). Preferiblemente, si están presentes, todos los componentes (c) y (d) y (f) se encuentran en una y la misma subunidad (Y).

Subunidades en el sentido de la presente invención, son formulaciones sólidas, las cuales en cada caso, aparte de las sustancias auxiliares convencionales conocidas por el experto en la técnica, contienen el (los) principio(s) activo(s), al menos un polímero (C) y el componente (D) opcionalmente presente y opcionalmente al menos uno de los componentes (a) y/o (b) y/o (e) opcionalmente presentes, o en cada caso al menos un polímero (C) y opcionalmente (D) y el (los) antagonista(s) y/o el (los) emético(s) y/o el

componente (e) y/o el componente (f) y opcionalmente al menos uno de los componentes (a) y/o (b) opcionalmente presentes. Aquí debe tenerse en cuenta, que cada una de las subunidades citadas se formula de acuerdo con el procedimiento indicado anteriormente.

5 Una ventaja sustancial de la formulación separada de los principios activos de los componentes (c) o (d) o (f) en subunidades (X) e (Y) de la forma de administración según la invención es que, cuando esta se administra correctamente, los componentes (c) y/o (d) y/o (f) durante la toma y/o en el organismo prácticamente no se liberan, o sólo se liberan en cantidades tan pequeñas, que no producen efecto perjudicial sobre
10 el paciente o el éxito terapéutico, o que durante el paso por el cuerpo del paciente sólo se liberan en los lugares de liberación, donde no pueden ser suficientemente absorbidos para ser efectivos. Preferiblemente, los componentes (c) y/o (d) y/o (f) prácticamente no se liberan en el cuerpo del paciente o pasan desapercibidos para el paciente cuando la forma de administración se administra correctamente.

15 El experto en la técnica entiende que las condiciones indicadas anteriormente pueden variar en función de los componentes (c), (d) y/o (f) particulares utilizados, así como de la formulación de las subunidades o de la forma de administración. La formulación óptima para cada forma de administración particular puede determinarse por sencillos ensayos preliminares. Lo que es vital, es que cada subunidad contenga el
20 polímero (C) y opcionalmente el componente (D) y haya sido formulada de la forma indicada anteriormente.

En el supuesto de que el consumidor abusivo, en contra de lo esperado, consiga desmenuzar una forma de administración según la invención que tiene los componentes (c) y/o (e) y/o (d) y/o (f) en subunidades (Y), con el fin de una toma
25 abusiva del principio activo y obtenga un sólido pulverulento, que se extrae con un medio de extracción adecuado, se obtiene además del principio activo, también el componente (c) y/o (e) y/o (f) y/o (d) particular en una forma en la que no puede separarse fácilmente del principio activo; de manera que cuando la forma de administración, que ha sido manipulada, se administra, en particular por vía oral y/o
30 parenteral, mostrará su efecto durante la toma y/o en el organismo combinado con un efecto negativo adicional para el consumidor abusivo correspondiente a uno de los componentes (c) y/o (d) y/o (f) o, cuando se intenta extraer el principio activo, la coloración actuará como repelente e impedirá el abuso de la forma de administración.

La formulación de una forma de administración según la invención, en la cual el
35 principio activo o los principios activos se encuentra(n) especialmente separado(s) de

55

los componentes (c), (d) y/o (e), preferiblemente mediante la formulación en diferentes subunidades, puede realizarse de muchas formas diferentes, pudiendo encontrarse las subunidades correspondientes en la forma de administración según la invención unas con respecto a otras en cualquier disposición espacial, siempre que las condiciones indicadas anteriormente para la liberación de los componentes (c) y/o (d) se cumplan.

El experto en la técnica entiende que lo(s) componente(s) (a) y/o (b) opcionalmente presentes, pueden formularse preferiblemente en la forma de administración según la invención tanto en las subunidades (X) e (Y) particulares como en forma de subunidades independientes correspondientes a las subunidades (X) e (Y), siempre que ni la protección de la forma de administración contra el abuso ni la liberación de principio activo, en el supuesto de una correcta administración, sean afectados por la naturaleza de la formulación y que el polímero (C) y opcionalmente (D) esté incluido en la formulación y la formulación se realice según el procedimiento indicado anteriormente para alcanzar la dureza necesaria.

En una realización preferida de la forma de administración según la invención, las subunidades (X) e (Y) se encuentran en forma de múltiples partículas, siendo preferibles microcomprimidos, microcápsulas, micropellets, gránulos, esferoides, perlas o pellets, y seleccionando tanto para la subunidad (X) como para la subunidad (Y) la misma forma, es decir, configuración, para que no sea posible separar las subunidades (X) de las (Y), por ejemplo mediante selección mecánica. Las formas de múltiples partículas tienen preferiblemente un tamaño de desde 0,1 hasta 3 mm, preferiblemente desde 0,5 hasta 2 mm.

Las subunidades (X) e (Y) en forma de múltiples partículas pueden introducirse preferiblemente en una cápsula o inyectarse en un comprimido, teniendo lugar en cada caso las formulaciones finales de manera que las subunidades (X) e (Y) se mantengan en la forma de administración resultante.

Las subunidades (X) o (Y) particulares en forma de múltiples partículas con idéntica configuración no deberían ser visualmente distinguibles una de otra, para que el consumidor abusivo no pueda separarlas una de otra mediante una simple clasificación. Esto puede, por ejemplo, conseguirse por aplicación de cubiertas idénticas, las cuales, aparte de esta función igualitaria, también pueden tener funciones adicionales, tales como, por ejemplo, la liberación retardada de uno o más principios activos o proveer a cada una de las subunidades con un acabado resistente a jugos gástricos.

Las subunidades en forma de múltiples partículas pueden también estar formuladas como suspensión acuosa o como suspensión en medios de suspensión farmacéuticos inofensivos como formas de administración orales.

En otra realización preferida de la presente invención, la subunidades (X) e (Y) están dispuestas una con respecto a la otra en capas.

Las subunidades (X) e (Y) en capas están dispuestas para este propósito preferiblemente horizontal o verticalmente una con respecto a otra en la forma de administración según la invención, pudiendo estar presentes en cada caso una o más subunidades (X) en capas y una o más subunidades (Y) en capas, en la forma de administración, de manera que, aparte de las secuencias de capas preferidas (X)-(Y) o (X)-(Y)-(X), puede tomarse en consideración cualquier otra secuencia deseada, opcionalmente en combinación con capas que contienen los componentes (a) y/o (b).

También se prefiere una forma de administración según la invención, en la cual la subunidad (Y) forma un núcleo que está completamente envuelto por la subunidad (X), pudiendo haber entre estas capas una capa de separación (Z). Una estructura correspondiente es también preferiblemente adecuada para las formas de múltiples partículas indicadas anteriormente, estando entonces ambas subunidades (X) e (Y), así como una capa de separación opcionalmente presente (Z), la cual tienen que satisfacer los requerimientos de dureza según la invención, están formuladas en una y la misma forma de múltiples partículas. En otra realización preferida de la forma de administración según la invención, la subunidad (X) forma un núcleo, el cual está envuelto por la subunidad (Y), teniendo esta última al menos un canal que lleva desde el núcleo hasta la superficie de la forma de administración.

La forma de administración según la invención puede contener, entre una capa de la subunidad (X) y una capa de la subunidad (Y), en cada caso, una o más, preferiblemente una capa de separación (Z) opcionalmente hinchable para separar espacialmente la subunidad (X) de (Y).

Si la forma de administración según la invención tiene las subunidades (X) e (Y) en capas, así como una capa (Z) de separación opcionalmente presente en una disposición al menos parcialmente vertical u horizontal, la forma de administración tiene preferiblemente la forma de un comprimido o un laminado.

En este caso, en una realización particularmente preferida, la totalidad de las superficies libres de la subunidad (Y) y opcionalmente al menos parte de la superficie libre de la(s) subunidad(es) (X) y opcionalmente al menos parte de la superficie libre de la capa (Z) de separación opcionalmente presente, pueden estar cubiertas por al

menos una capa (Z') de barrera, la cual previene la liberación del componente (c) y/o (e) y/o (d) y/o (f). La capa (Z') de barrera debe cumplir también las condiciones de dureza según la invención.

5 También se prefiere especialmente una realización de la forma de administración según la invención que tiene una disposición vertical u horizontal de las capas de las subunidades (X) e (Y) y al menos una capa (p) de empuje ("push layer") situada entre ellas, así como opcionalmente una capa (Z) de separación, en la cual la totalidad de las superficies libres de la estructura de capas, consistente en las subunidades (X) e (Y), la capa de empuje y la capa (Z) de separación opcionalmente presente, está
10 provista de una cubierta (E) semipermeable, la cual es permeable para el medio de liberación, es decir, convencionalmente un líquido fisiológico, esencialmente impermeable para el principio activo y para el componente (c) y/o (d) y/o (f), y teniendo esta cubierta (E) al menos una abertura para la liberación del principio activo en el área de la subunidad (X).

15 Una forma de administración correspondiente es conocida para el experto en la técnica, por ejemplo bajo el nombre de sistema terapéutico osmótico oral (OROS), como también lo son los materiales y métodos adecuados para la preparación de la misma, entre otros de los documentos US 4.612.008, US 4.765.989 y US 4.783.337 entre otras. Las descripciones correspondientes se incorporan de esta manera como
20 referencia y se consideran parte de la publicación.

En otra realización preferida, la subunidad (X) de la forma de administración según la invención tiene la forma de un comprimido, cuyo borde lateral y opcionalmente una de las dos caras principales está cubierta con una capa (Z') de barrera que contiene el componente (c) y/o (d) y/o (f).

25 El experto en la técnica entiende que las sustancias auxiliares de la(s) subunidad(es) (X) o (Y), así como la(s) capa(s) (Z) de separación opcionalmente presentes y/o la(s) capa(s) (Z') de barrera utilizadas en cada caso para formular la forma de administración según la invención varían en función de la disposición de las mismas en la forma de administración según la invención, el modo de administración
30 así como en función del principio activo particular de los componentes opcionalmente presentes (a) y/o (b) y/o (e) y del componente (c) y/o (d) y/o (f). Los materiales, los cuales tienen las propiedades requeridas en cada caso son conocidos en sí por el experto en la técnica.

35 Si la liberación del componente (c) y/o (d) y/o (f) a partir de la subunidad (Y) de la forma de administración según la invención es impedida con la ayuda de una cubierta,

preferiblemente una capa de barrera, la subunidad puede consistir en materiales convencionales conocidos por el experto en la técnica, siempre que contenga la menos un polímero (C) y opcionalmente (D) para cumplir la condición de dureza de la forma de administración según la invención.

- 5 Si no está prevista una capa (Z') de barrera correspondiente para impedir la liberación del componente (c) y/o (d) y/o (f), los materiales de las subunidades deben seleccionarse de tal manera que la liberación del componente (c) y/o (d) particular a partir de la subunidad (Y) prácticamente se descarta. Los materiales indicados posteriormente, que también son adecuados para la producción de la capa de barrera,
10 pueden ser utilizados para este propósito.

- Materiales preferidos son aquellos seleccionados del grupo que comprende alquilcelulosas, hidroxialquilcelulosas, glucanos, escleroglucanos, mananos, xantanos, copolímeros de poli[bis(p-carboxifenoxi)propano y ácido sebácico, preferiblemente en una relación molar de 20:80 (comercialmente disponibles bajo el nombre de
15 Polifeprosan 20®), carboximetilcelulosas, éteres de celulosa, ésteres de celulosa, nitrocelulosas, polímeros basados en ácido metacrílico, así como los ésteres de los mismos, poliamidas, policarbonatos, polialquilenos, polialquilenglicoles, poli(óxidos de alquileo), poli(tereftalatos de alquileo), poli(alcoholes vinílicos), poli(éteres vinílicos), poli(ésteres vinílicos), polivinilos halogenados, poliglicólicos, polisiloxanos así como
20 poliuretanos y los copolímeros de los mismos.

- Materiales especialmente adecuados pueden seleccionarse del grupo que comprende metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxibutilmetilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa (de bajo, medio o elevado peso molecular), acetato-propionato de celulosa, acetato-butirato de celulosa,
25 acetato-ftalato de celulosa, carboximetilcelulosa, triacetato de celulosa, sulfato de celulosa sódica, poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de etilo), poli(metacrilato de butilo), poli(metacrilato de isobutilo), poli(metacrilato de hexilo), poli(metacrilato de isodecilo), poli(metacrilato de laurilo), poli(metacrilato de fenilo), poli(acrilato de metilo), poli(acrilato de isopropilo), poli(acrilato de isobutilo), poli(acrilato de octadecilo),
30 polietileno, polietileno de baja densidad, polietileno de alta densidad, polipropileno, polietilenglicol, poli(óxido de etileno), poli(tereftalato de etileno), poli(alcohol vinílico), poli(isobutil éter de vinilo), poli(acetato de vinilo) y poli(cloruro de vinilo).

- Copolímeros especialmente adecuados pueden seleccionarse del grupo que comprende copolímeros de metacrilato de butilo y metacrilato de isobutilo, copolímeros de metil vinil éter y de ácido maleico de elevado peso molecular, copolímeros de metil
35

vinil éter y de éster monoetilico del ácido maleico, copolímeros de metil vinil éter y de anhídrido maleico así como copolímeros de alcohol vinílico y de acetato de vinilo.

Otros materiales especialmente adecuados para formular la capa de barrera son policaprolactonas llenas de almidón (WO98/20073), poli(éster amidas) alifáticas (DE 19 753 534 A1, DE 19 800 698 A1, EP 0 820 698 A1), poliéster-uretanos alifáticos y aromáticos (DE 19822979), polihidroxicanoatos, especialmente polihidroxbutiratos, polihidroxi valeratos, caseína (DE 4 309 528), poliláctidos y copoliláctidos (EP 0 980 894 A1). Las descripciones correspondientes se introducen de esta manera como referencia y se consideran parte de la publicación.

Los materiales indicados anteriormente pueden mezclarse opcionalmente con otras sustancias auxiliares convencionales conocidas por el experto en la técnica, preferiblemente seleccionadas del grupo que comprende agentes de ablandamiento, lubricantes, antioxidantes, como por ejemplo monoestearato de glicerina, derivados de triglicéridos semisintéticos, glicéridos semisintéticos, aceite de ricino hidrogenado, palmitoestearato de glicerina, behenato de glicerina, poli(vinilpirrolidona), gelatina, estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato sódico, talco, benzoato sódico, ácido bórico y sílice coloidal, ácidos grasos, triglicéridos sustituidos, glicéridos, polioxialquilenglicoles, polialquilenglicoles y los compuestos derivados de los mismos.

Si la forma de administración según la invención tiene una capa (Z') de separación, dicha capa, así como la subunidad (Y) no recubierta, puede estar formada preferiblemente por los materiales indicados anteriormente para la capa de barrera. El experto en la técnica entiende que la liberación del principio activo o del componente (c) y/o (d) a partir de la subunidad particular puede controlarse mediante el grosor de la capa de separación.

La forma de administración según la invención tiene una liberación del principio activo de forma controlada. De esta manera es preferiblemente adecuada para una administración a pacientes de dos veces al día.

La forma de administración según la invención puede tener uno o más principios activos susceptibles de abuso al menos parcialmente en forma de liberación adicionalmente retardada, pudiendo conseguir la liberación controlada con ayuda de materiales y procedimientos convencionales conocidos el experto en la técnica, por ejemplo mediante la inclusión del principio activo en una matriz de liberación controlada o mediante la aplicación de una o más cubiertas de liberación controlada. La liberación del principio activo debe, sin embargo, ser controlada de tal forma que las condiciones indicadas anteriormente se cumplan en cada caso, por ejemplo que,

en el supuesto de una correcta administración de la forma de administración, el principio activo o los principios activos son liberados prácticamente de forma completa antes de que el componente (c) y/o (d) opcionalmente presente pueda producir un efecto perjudicial. Además, el suplemento de materiales retardantes no debe suponer
5 ningún perjuicio para la dureza necesaria.

La liberación controlada a partir de la forma de administración según la invención se consigue preferiblemente mediante la inclusión del principio activo en una matriz. Las sustancias auxiliares que actúan como materiales de matriz controlan la liberación del principio activo. Materiales de matriz pueden ser, por ejemplo, materiales hidrófilos
10 formadores de gel, a partir de los cuales tiene lugar la liberación de principio activo principalmente por difusión, o materiales hidrófobos, a partir de los cuales tiene lugar la liberación de principio activo principalmente por difusión a través de los poros de la matriz.

Materiales hidrófilos fisiológicamente aceptables que son conocidos por el experto en la técnica pueden utilizarse como materiales de matriz. Preferiblemente se utilizan como materiales de matriz hidrófilos polímeros, especialmente preferible éteres de celulosa, ésteres de celulosa y/o resinas acrílicas. Como materiales de matriz se utilizan muy especialmente preferible etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroximetilcelulosa, ácido pol(met)acrílico y/o los derivados de
20 los mismos, tales como las sales, amidas o ésteres de los mismos.

También se prefieren materiales de matriz formados a partir de materiales hidrófobos como polímeros hidrófobos, ceras, grasas, ácidos grasos de cadena larga, alcoholes grasos o ésteres o éteres correspondientes o mezclas de los mismos. Especialmente preferible se utilizan como materiales hidrófobos mono o diglicéridos de
25 ácidos grasos C_{12} - C_{30} y/o alcoholes grasos C_{12} - C_{30} y/o ceras o mezclas de los mismos.

También es posible utilizar mezclas de los materiales hidrófilos e hidrófobos indicados anteriormente como materiales de matriz.

Por lo demás, los componentes (C) y el componente (D) opcionalmente presente, los cuales sirven para alcanzar la dureza de al menos 500 N necesaria según la
30 invención, pueden servir ya como materiales de matriz adicionales.

Si la forma de administración según la invención está prevista para una administración oral, ésta puede tener preferiblemente una cubierta que sea resistente a jugos gástricos, que se disuelva en función del pH del lugar de liberación. Por medio de esta cubierta, se puede lograr que la forma de administración según la invención
35 pase a través del estómago sin disolverse y que el principio activo no se libere hasta el

intestino. La cubierta resistente a jugos gástricos se disuelve preferiblemente a un valor de pH de entre 5 y 7,5.

Materiales y procedimientos correspondientes para la liberación controlada de principios activos así como para la aplicación de cubiertas resistentes a jugos gástricos, son conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo a partir de "Coated Pharmaceutical Dosage Forms - Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials" de Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Gerhart, 1ª Edición, 1998, Medpharm Scientific Publishers. La descripción bibliográfica correspondiente se incorpora de esta manera como referencia y se considera parte de la publicación.

Método para la determinación de la dureza

Con el fin de verificar si un material puede utilizarse como componente (C) o (D), se inyecta el material en un comprimido con un diámetro de 10 mm y una altura de 5 mm usando una fuerza de 150 N, a una temperatura que corresponde al menos a la temperatura de ablandamiento del material y determinada con ayuda del diagrama de calorimetría diferencial de barrido (DSC) del material inyectado. Con los comprimidos preparados de esta manera, se determina la dureza con la utilización del aparato descrito posteriormente según el método para la determinación de la dureza de comprimidos publicado en la Farmacopea Europea 1997, página 143,144, método n° 2.9.8.. Como aparato de medida se utiliza una máquina para prueba de materiales de la firma Zwick "Zwick Z 2.5", máquina para prueba de materiales con una fuerza máxima de 2,5 kN con un recorrido transversal máximo de 1150 mm, el cual se gradúa mediante una construcción con ayuda de una columna y un tornillo, un espacio de trabajo libre hacia atrás de 100 mm y una velocidad de prueba graduable de entre 0,1 a 800 mm/min y un programa de software: testControl. Se utiliza un pistón con piezas de enroscado y un cilindro (diámetro 10 mm), un medidor de fuerza ejercida, 1 kN de fuerza máxima, 8 mm de diámetro, clase 0,5 a partir de 10 N, clase 1 a partir de 2 N según ISO 7500-1, con certificado de prueba del fabricante M según DIN 55350-18 (Zwick-Fuerza bruta máxima 1,45 kN) para la medición (todos estos son aparatos de la empresa Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, Alemania) con el número de pedido BTC-FR 2.5 TH. D09 para la máquina para prueba, el número de pedido BTC-LC 0050N. P01 para el medidor de fuerza ejercida, el número de pedido BO 70000 S06 para la el sistema de contrado.

La figura 1 muestra la medición de la dureza de un comprimido, especialmente el dispositivo (6) de ajuste del comprimido (4) utilizado antes y durante la medición. Para ello se fija el comprimido (4) entre la placa (1) de presión superior y la placa (3) de presión inferior del dispositivo para ejercer fuerza no mostrado con ayuda de dos dispositivos de sujeción compuestos de dos partes, los cuales se fijan cada uno a las placas de presión superior o inferior después de ajustar la distancia (5) necesaria para la toma y para el centrado del comprimido utilizado para la medición. Para el ajuste de la distancia (5) los dispositivos de sujeción compuestos de dos partes, pueden moverse horizontalmente hacia fuera o hacia dentro sobre la placa de presión sobre la que reposan respectivamente.

Se clasifican también como resistentes a la rotura bajo una carga específica los comprimidos que no se han roto, pero que opcionalmente han sufrido una deformación plástica por la acción de la fuerza.

En las formas de administración obtenidas según la invención se mide la dureza según el método indicado, examinando igualmente las formas de administración que no sean comprimidos.

A continuación se explica la invención por medio de ejemplos. Estas explicaciones son únicamente a modo de ejemplo y no restringen el concepto general de la invención.

Ejemplos:

Se utilizó clorhidrato de tramadol como principio activo en una serie de ejemplos. Se utilizó clorhidrato de tramadol, a pesar de que el tramadol no es un principio activo con potencial de abuso convencional, porque no está sometido a la legislación alemana sobre narcóticos, pero por lo cual se simplifica el trabajo experimental. Además, el tramadol es un representante de la clase de los opioides con una excelente solubilidad en agua.

10 Ejemplo 1

Componentes	Por cada comprimido	Mezcla básica total
Clorhidrato de tramadol	100 mg	100 g
Poli(óxido de etileno), NF, PM 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	200 mg	200 g
Peso total	300 mg	300 g

Se mezclaron el clorhidrato de tramadol y el polvo de poli(óxido de etileno) en una mezcladora de calda libre. Se calentó un instrumental de compresión con molde superior, molde inferior y matriz para comprimidos con un diámetro de 10 mm y un radio de curvatura de 8 mm a 80°C en un armario de calentamiento. Por medio del instrumental calentado se comprimieron cada vez porciones de 300 mg de la mezcla en polvo, siendo mantenida la presión durante al menos 15 s por sujeción del instrumental de compresión en un torno.

Se determinó la dureza de los comprimidos con el aparato indicado según el método indicado. Los comprimidos no se rompieron al ser expuestos a una fuerza de 500 N.

El comprimido no pudo desmenuzarse con un martillo. Tampoco fue posible con la ayuda de un mortero y una mano de mortero.

Se determinó la liberación in-vitro del principio activo a partir de la preparación en un aparato de agitación con pala según la Farmacopea Europea. La temperatura del medio de liberación fue de 37°C y la velocidad de rotación del agitador 75 min⁻¹. Al principio de la investigación, se colocó cada comprimido en 800 ml de jugo gástrico artificial con un pH de 1,2. Después de 30 minutos, se elevó el valor de pH hasta 2,3

5

mediante la adición de una solución alcalina, después de 90 minutos más hasta pH 6,5 y después de 60 minutos más hasta pH 7,2. La cantidad de principio activo liberada presente en el medio de disolución en cada punto en el tiempo se determinó por espectrofotometría.

Tiempo	Cantidad liberada
30 min	15%
240 min	52%
480 min	80%
720 min	99%

Ejemplo 2

10

Se calentaron porciones de 300 mg de la mezcla en polvo del ejemplo 1 hasta 80°C y se introdujeron en la matriz del instrumental de compresión. A continuación se llevó a cabo la compresión. El comprimido tiene las mismas propiedades que el comprimido preparado según el ejemplo 1

15

Ejemplo 3

Materia prima	Por cada comprimido	Mezcla básica total
Clorhidrato de tramadol	50 mg	100 g
Poli(óxido de etileno), NF, PM 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	100 mg	200 g
Peso total	150 mg	300 g

20

Se mezclaron clorhidrato de tramadol y los componentes indicados anteriormente en una mezcladora de calda libre. Se calentó un instrumental de compresión con molde superior, molde inferior y matriz para comprimidos con un diámetro de 7 mm a 80°C en un armario de calentamiento. Se comprimieron porciones de 150 mg de la mezcla en polvo por medio del instrumental calentado, siendo mantenida la presión durante al menos 15 s por sujeción del instrumental de compresión en un tomo.

65

Se determinó la dureza de los comprimidos con el aparato indicado según el método indicado. Los comprimidos no se rompieron al ser expuestos a una fuerza de 500 N.

Se determinó la liberación in-vitro del principio activo como en el ejemplo 1 y resultó ser:

Tiempo	Cantidad liberada
30 min	15%
240 min	62%
480 min	88%
720 min	99%

Ejemplo 4

Materia prima	Por cada comprimido	Mezcla básica total
Clorhidrato de tramadol	100 mg	100 g
Poli(óxido de etileno), NF, PM 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	180 mg	180 g
Xantano, NF	20 mg	20 g
Peso total	300 mg	300 g

Se mezclaron clorhidrato de tramadol, xantano y poli(óxido de etileno) en una mezcladora de caída libre. Se calentó un instrumental de compresión con molde superior, molde inferior y matriz para comprimidos con un diámetro de 10 mm y un radio de curvatura de 8 mm a 80°C en un armario de calentamiento. Se comprimieron porciones de 300 mg de la mezcla en polvo por medio del instrumental calentado, siendo mantenida la presión durante al menos 15 s por sujeción del instrumental de compresión en un torno.

Se determinó la dureza de los comprimidos con el aparato indicado según el método indicado. Los comprimidos no se rompieron al ser expuestos a una fuerza de 500 N. Los comprimidos sufrieron una pequeña deformación plástica.

Se determinó la liberación in-vitro del principio activo a partir de la preparación como en el ejemplo 1 y resultó ser:

66

Tiempo	Cantidad liberada
30 min	14%
240 min	54%
480 min	81%
720 min	99%

Los comprimidos pudieron cortarse con un cuchillo en trozos con una longitud de canto de hasta aproximadamente 2 mm. Un desmenuzado adicional hasta la pulverización no fue posible. Cuando los trozos se combinaron con agua, se forma un gel altamente viscoso. Solamente con gran dificultad pudo presionarse el gel a través de una aguja de inyección de 0,9 mm. Cuando se inyectó el gel en agua, el gel no se mezcló espontáneamente con agua, sino que continuó siendo distinguible visualmente.

Ejemplo 5

Materia prima	Por cada comprimido	Mezcla básica total
Clorhidrato de tramadol	50 mg	100 g
Poli(óxido de etileno), NF, PM 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	80 mg	180 g
Xantano, NF	10 mg	20 g
Peso total	300 mg	300 g

Se mezclaron clorhidrato de tramadol, xantano y poli(óxido de etileno) en una mezcladora de calda libre. Se calentó un instrumental de compresión con molde superior, molde inferior y matriz para comprimidos oblongos de 10 mm de largo y 5 mm de ancho a 90°C en un armario de calentamiento. Se comprimieron porciones de 150 mg de la mezcla en polvo por medio del instrumental calentado, siendo mantenida la presión durante al menos 15 s por sujeción del instrumental de compresión en un torno.

Se determinó la dureza de los comprimidos con el aparato indicado según el método indicado. Los comprimidos no se rompieron al ser expuestos a una fuerza de 500 N. Los comprimidos sufrieron una pequeña deformación plástica.

Se determinó la liberación in-vitro del principio activo a partir de la preparación como en el ejemplo 1 y resultó ser:

Tiempo	Cantidad liberada
30 min	22%
120 min	50%
240 min	80%
360 min	90%
480 min	98%

Los comprimidos pudieron cortarse en trozos con una longitud de canto de hasta aproximadamente 2 mm, pero no pudieron pulverizarse. Cuando los trozos se combinaron con agua, se formó un gel altamente viscoso. Solamente con gran dificultad pudo presionarse el gel a través de una aguja de inyección de 0,9 mm. Cuando se inyectó el gel en agua, el gel no se mezcló espontáneamente con agua, sino que continuó siendo distinguible visualmente.

10 Ejemplo 6

Se preparó un comprimido con la siguiente composición como se describe en el ejemplo 1:

Componentes	Por cada comprimido	Mezcla básica total
Clorhidrato de oxicodona	20,0 mg	0,240 g
Xantano, NF	20,0 mg	0,240 g
Poli(óxido de etileno), NF, PM 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	110,0 mg	1,320 g
Peso total	150,0 mg	1,800 g

15

Se determinó la liberación del principio activo como sigue:

Se determinó la liberación in-vitro del principio activo a partir del comprimido en un aparato de agitación con pala según la Farmacopea Europea. La temperatura del medio de liberación fue de 37°C y la velocidad de rotación 75 U por minuto. El tampón fosfato, pH 6,8, descrito en la USP sirvió como medio de liberación. Se determinó la cantidad de principio activo presente en el disolvente en cada punto en el tiempo de medida por espectrofotometría.

20

Tiempo	Valor medio
0 min	0%
30 min	17%
240 min	81%
480 min	90%
720 min	101,1%

Se determinó la dureza de los comprimidos con el aparato indicado según el método indicado. Los comprimidos no se rompieron cuando fueron expuestos a una fuerza de 500 N.

Los comprimidos se pudieron cortar en trozos con una longitud de canto de hasta aproximadamente 2 mm, pero no pudieron pulverizarse. Cuando los trozos se combinaron con agua, se formó un gel altamente viscoso. Solamente con gran dificultad pudo presionarse el gel a través de una aguja de inyección de 0,9 mm. Cuando se inyectó el gel en agua, el gel no se mezcló espontáneamente con agua, sino que continuó siendo distinguible visualmente.

Ejemplo 7

Componentes	Por cada comprimido	Mezcla básica total
Clorhidrato de tramadol	100,0 mg	2,0 g
Poli(óxido de etileno), NF, PM 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	221,0 mg	4,42 g
Hidroxipropilmetilcelulosa (Metholose 90 SH 100 000 cP de ShinEtsu)	20,0 mg	0,4 g
Butilhidroxitoluol (BHT)	0,2 mg	0,004 g
Peso total	341,2 mg	6,824 g

Se disolvió la cantidad de BHT indicada en etanol (96%), de manera que se obtuvo una disolución etanólica del 7,7% (% m/m). Ésta se mezcló con el poli(óxido de etileno) y a continuación se secó a 40°C durante 12 horas. Se añadieron todos los

- componentes restantes a la mezcla secada y se mezclaron en una mezcladora de caída libre durante 15 min.
- Se llevó a cabo la preparación de los comprimidos según el proceso descrito en el ejemplo 1. Se utilizaron moldes redondos (10 mm de diámetro) con un radio de curvatura de 8 mm.
- La dureza de los comprimidos se determinó según el método descrito anteriormente. Los comprimidos no se rompieron al ser expuestos a una fuerza de 500 N. El comprimido no pudo desmenuzarse ni utilizando un martillo, ni con la ayuda de un mortero y una mano de mortero.
- Se llevó a cabo la liberación in-vitro del principio activo a partir de la forma de administración según las indicaciones dadas en el ejemplo 1 para la determinación de la liberación.

Tiempo	Cantidad liberada de principio activo
30 min	17%
240 min	59%
480 min	88%
720 min	98%

Ejemplo 8

Componentes	Por cada comprimido	Mezcla básica total
Clorhidrato de tramadol	100,0 mg	2,0 g
Poli(óxido de etileno), NF, PM 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	221,0 mg	4,42 g
Hidroxiopropilmetilcelulosa (Metholose 90 SH 100 000 cP de ShinEtsu)	20,0 mg	0,4 g
Peso total	341,0 mg	6,82 g

- Se mezclaron los componentes individuales en una mezcladora de caída libre durante 15 minutos. Se llevó a cabo la preparación de los comprimidos según el ejemplo 1 con instrumental de compresión caliente. Se utilizaron moldes redondos (10 mm de diámetro) con un radio de curvatura de 8 mm.

70

Se determinó la dureza de los comprimidos según el método descrito. Los comprimidos no se rompieron al ser expuestos a una fuerza de 500 N. El comprimido no pudo ser desmenuzado ni utilizando un martillo, ni con ayuda de un mortero y una mano de mortero.

5 Se determinó la liberación in-vitro del principio activo a partir de la preparación de la manera indicada en el ejemplo 1.

Tiempo	Cantidad liberada del principio activo
30 min	16%
240 min	57%
480 min	84%
720 min	96%

REIVINDICACIONES

1. Forma de administración termocomformada al extrusión, a prueba de abuso, caracterizada porque tiene, además de uno o más principios (A) activos susceptibles de abuso, así como opcionalmente sustancias (B) auxiliares fisiológicamente aceptables, al menos un polímero (C) sintético o natural y opcionalmente al menos una cera (D), teniendo el componente (C) y el componente (D) opcionalmente presente una dureza de al menos 500 N.
2. Forma de administración según la reivindicación 1, caracterizada porque se presenta en forma de un comprimido.
3. Forma de administración según la reivindicación 1, caracterizada porque se presenta en forma de múltiples partículas, preferiblemente en forma de microcomprimidos, micropellets, gránulos, esferoides, perlas o pellets, opcionalmente compactados en comprimidos o llenados en cápsulas.
4. Forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque contiene como polímero (C) al menos un polímero seleccionado del grupo que comprende óxido de polietileno, óxido de polimetileno, óxido de polipropileno, polietileno, polipropileno, polí(cloruro de vinilo), policarbonato, poliestireno, poliacrilato, copolímeros y mezclas de los mismos, preferiblemente óxido de polietileno.
5. Forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque el óxido de polietileno (C) tiene un peso molecular de al menos 0,5 millones.
6. Forma de administración según la reivindicación 5, caracterizada porque el peso molecular del óxido de polietileno (C) es de al menos 1 millón.
7. Forma de administración según la reivindicación 6, caracterizada porque el peso molecular del óxido de polietileno (C) es de 1 a 15 millones.
8. Forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque contiene como cera (D) al menos una cera natural, semisintética o sintética con un punto de ablandamiento de al menos 60°C.
9. Forma de administración según la reivindicación 8, caracterizada porque la cera (D) es cera de carnaúba o cera de abejas.
10. Forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque el (los) componente(s) (C) y opcionalmente (D) está(n) presente(s) en cantidades tales que la forma de administración tiene una dureza de al menos 500 N.

72

11. Forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada porque el principio (A) activo es al menos un principio activo seleccionado del grupo que comprende opioides, tranquilizantes, estimulantes, barbitúricos y otros narcóticos.
- 5 12. Forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada porque presenta adicionalmente al menos uno de los siguientes componentes a)-f):
 - (a) al menos una sustancia que imita las fosas nasales y/o la faringe,
 - (b) al menos un agente que aumenta la viscosidad, que con ayuda de una
10 cantidad mínima necesaria de un líquido acuoso forma un gel con el extracto obtenido de la forma de administración, que preferiblemente continúa siendo distinguible visualmente cuando se añade a una cantidad adicional de líquido acuoso,
 - (c) al menos un antagonista para el principio activo o principios activos
15 susceptibles de abuso,
 - (d) al menos un emético,
 - (e) al menos un colorante como agente aversivo,
 - (f) al menos una sustancia amarga.
13. Forma de administración según la reivindicación 12, caracterizada porque la
20 sustancia irritante según el componente (a) causa un escozor, un picor, un impulso a estornudar, un incremento de las secreciones o una combinación de al menos dos de estos estímulos.
14. Forma de administración según la reivindicación 12 ó 13, caracterizada porque la sustancia irritante según el componente (a) se basa en uno o más
25 constituyentes de al menos una droga con sustancias picantes.
15. Forma de administración según la reivindicación 14, caracterizada porque la droga con sustancias picantes es al menos una droga seleccionada del grupo que comprende *Allii sativi Bulbus*, *Asari Rhizoma c. Herba*, *Calami Rhizoma*, *Capsici Fructus* (pimiento), *Capsici Fructus acer* (guindilla), *Curcumae longae Rhizoma*, *Curcumae xanthorrhizae Rhizoma*, *Galangae Rhizoma*, *Myristicae Semen*, *Piperis nigri Fructus* (pimienta), *Sinapis albae* (Erucae) *Semen*, *Sinapis nigri Semen*, *Zedoariae Rhizoma* y *Zingiberis Rhizoma*, especialmente preferible al menos una droga seleccionada del grupo que comprende *Capsici Fructus* (pimiento), *Capsici Fructus acer* (guindilla) y *Piperis nigri Fructus*
30 (pimienta).
35

16. Forma de administración según una de las reivindicaciones 14 ó 15, caracterizada porque el constituyente de la droga con sustancias picantes está presente como un compuesto o-metoxi(metil)fenol, un compuesto de amida de ácido, una esencia de mostaza o un compuesto de sulfuro, o se deriva de uno de tales compuestos.
17. Forma de administración según una de las reivindicaciones 14 a 16, caracterizada porque el constituyente de la droga con sustancias picantes es al menos un constituyente seleccionado del grupo que comprende miristicina, elemicina, isoeugenol, β -asarona, safrol, gingeroles, xantorrizol, capsaicnoides, preferiblemente capsaicina, piperina, preferiblemente trans-piperina, glucosinolatos, preferiblemente basados en esencias no volátiles de la mostaza, especialmente preferible basados en esencia de mostaza con sustituyentes p-hidroxibencilo, esencia de mostaza con sustituyentes metilmercapto o esencia de mostaza con sustituyentes metilsulfonilo, y compuestos derivados de estos constituyentes.
18. Forma de administración según una de las reivindicaciones 12 a 17, caracterizada porque el componente (b) es al menos un agente que aumenta la viscosidad seleccionado del grupo que comprende celulosa microcristalina con el 11% en peso de carboximetilcelulosa sódica (Avicel[®] RC591), carboximetilcelulosa sódica (Blanose[®], CMC-Na C300P[®], Frimulsion BLC-5[®], Tylose C300 P[®]), ácido poliacrílico (Carbopol[®] 980 NF, Carbopol[®] 981), harina de semillas de algarroba (Cesagum[®] LA-200, Cesagum[®] LID/150, Cesagum[®] LN-1), pectinas de cítricos o de manzana (Cesapectin[®] HM Medium Rapid Set), almidón de maíz céreo (C*Gel 04201[®]), alginato sódico (Frimulsion ALG (E401)[®]), harina de semillas de guar (Frimulsion BM[®], Polygum 26/1-75[®]), iota-carragenina (Frimulsion D021[®]), goma karaya, goma gellan (Kelcogel F[®], Kelcogel LT100[®]), galactomanano (Meyprogat 150[®]), harina de semilla de tara (Polygum 43/1[®]), alginato de propilenglicol (Protanal-Ester SD-LB[®]), hialuronato sódico, tragacanto, goma tara (Vidogum SP 200[®]), polisacáridos fermentados de goma welan (K1A98) y goma xantan (Xantural 180[®]).
19. Forma de administración según una de las reivindicaciones 12 a 18, caracterizada porque el componente (c) es al menos un antagonista opioide seleccionado del grupo que comprende naloxona, naltrexona, nalmefeno, nalid, nalmexona, nalorfina, nalbufina y un compuesto correspondiente fisiológicamente aceptable, especialmente una base, una sal o solvato.

20. Forma de administración según una de las reivindicaciones 12 a 18, caracterizada porque el componente (c) es al menos un neuroléptico como antagonista de estimulantes, preferiblemente seleccionado del grupo que comprende haloperidol, prometacina, flufenacina, perfenacina, levomepromacina, tioridacina, peracina, clorpromacina, clorprotixeno, zuclopentixol, flupentixol, protipendil, zotepina, benperidol, pipamperona, melperona y bromoperidol.
- 5 21. Forma de administración según una de las reivindicaciones 12 a 20, caracterizada porque el emético según el componente (d) se basa en uno o más constituyentes de *Radix Ipecacuanhae* (raíz de ipecacuana), preferiblemente basado en el constituyente emetina, y/o es apomorfina.
- 10 22. Forma de administración según una de las reivindicaciones 12 a 21, caracterizada porque el componente (e) es al menos un colorante fisiológicamente aceptable.
- 15 23. Forma de administración según una de las reivindicaciones 12 a 22, caracterizada porque el componente (f) es al menos una sustancia amarga seleccionada del grupo que comprende esencias aromáticas, preferiblemente esencia de menta, esencia de eucalipto, esencia de almendras amargas, mentol y las mezclas de las mismas, sustancias aromáticas de frutas, preferiblemente de limones, naranjas, limas, pomelo y las mezclas de al menos dos componentes de los mismos, benzoato de denatonium y las mezclas de al menos dos componentes de los mismos.
- 20 24. Forma de administración según una de las reivindicaciones 12 a 23, caracterizada porque el principio activo o principios (A) activos está/están separados espacialmente del componente (c) y/o (d) y/o (f), preferiblemente sin contacto directo, encontrándose el principio activo o los principios activos (A) en al menos una subunidad (X) y los componentes (c) y/o (d) y/o (f) en al menos una subunidad (Y), y que, cuando la forma de administración se administra correctamente, los componentes (c) y/o (d) y/o (f) de la subunidad (Y) no producen su efecto durante la toma y/o en el organismo.
- 25 30 25. Forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 24, caracterizada porque contiene al menos un principio activo al menos parcialmente en forma de liberación controlada.

75

26. Forma de administración según la reivindicación 25, caracterizada porque cada uno de los principios (A) activos susceptibles de abuso se encuentra en una matriz de liberación controlada.
- 5 27. Forma de administración según la reivindicación 26, caracterizada porque el componente (C) y/o el componente (D) opcionalmente presente también sirve como material de matriz de liberación controlada.
28. Procedimiento para la preparación de una forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 27, caracterizado porque sin utilización de una extrusora
- 10 se mezclan los componentes (A), (B), (C) y el componente (D) opcionalmente presente, así como los componentes (a) a (f) opcionalmente presentes conjuntamente, o, siempre que sea necesario, por separado con adición del componente (C) y opcionalmente (D),
- 15 y se moldea(n) la mezcla resultante o las mezclas resultantes opcionalmente después de una granulación, bajo exposición al calor anterior o simultánea, para dar lugar a la forma de administración.
29. Proceso según la reivindicación 28, caracterizado porque la granulación se realiza según una granulación por vía húmeda o por fusión.
30. Forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 27 que se
- 20 obtiene mediante un procedimiento según las reivindicaciones 28 ó 29.

RESUMEN

La presente invención se refiere a una forma de administración termoconformada sin extrusión, a prueba de abuso que contiene, además de uno o
5 más principios activos susceptibles de abuso, así como opcionalmente sustancias auxiliares fisiológicamente aceptables, al menos un polímero sintético o natural con una dureza de al menos 500 N y el procedimiento para la preparación de la misma.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Abender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

PCT

77

An:

KUTZENBERGER, Helga, Dr.
KUTZENBERGER & WOLFF
Theodor-Hauss-Ring 23
D-50668 Köln
ALLEMAGNE

03. JULI 2005

Abenderdatum
(Tag/Monat/Jahr)

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG
DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
BERICHTS ZUR PATENTIERBARKEIT
(Regel 71.1 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts GRA3188PCT	WICHTIGE MITTEILUNG	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2004/008793	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 05.08.2004	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 06.08.2003
Anmelder GRÜNENTHAL GMBH et al.		

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Bericht zur Patentierbarkeit, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.
3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amtes wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.

4. ERINNERUNG

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Bericht zur Patentierbarkeit enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Der Anmelder wird auf Artikel 33(5) hingewiesen, in welchem erklärt wird, daß die Kriterien für Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit, die im Artikel 33(2) bis (4) beschrieben werden, nur für die internationale vorläufige Prüfung Bedeutung haben, und daß "jeder Vertragsstaat (...) für die Entscheidung über die Patentfähigkeit der beanspruchten Erfindung in diesem Staat zusätzliche oder abweichende Merkmale aufstellen" kann (siehe auch Artikel 27(5)). Solche zusätzlichen Merkmale können z.B. Ausnahmen von der Patentierbarkeit, Erfordernisse für die Offenbarung der Erfindung sowie Klarheit und Stützung der Ansprüche betreffen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Beauftragter Nielsen-Hannerup, A Tel. +49 89 2399-7739	
--	--	---

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

(Kapitel II des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet

78

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts GRA3188PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Formblatt PCT/PEA/416	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2004/008793	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 05.08.2004	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 06.08.2003
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K9/20, A61K31/485, A61K31/515, A61K31/5513		
Anmelder GRÜNENTHAL GMBH et al.		
1. Bei diesem Bericht handelt es sich um den internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, der von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde nach Artikel 35 erstellt wurde und dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt wird. 2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 4 Blätter einschließlich dieses Deckblatts. 3. Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; diese umfassen a. ☐ (an den Anmelder und das internationale Büro gesandt) insgesamt Blätter; dabei handelt es sich um ☐ Blätter mit der Beschreibung, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit Berichtigungen, denen die Behörde zugestimmt hat (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 807 der Verwaltungsvorschriften). ☐ Blätter, die frühere Blätter ersetzen, die aber aus den in Feld Nr. 1, Punkt 4 und im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde eine Änderung enthalten, die über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgeht. b. ☐ (nur an das internationale Büro gesandt) insgesamt (bitte Art und Anzahl der/dies elektronischen Datenträger(s) angeben), der/die ein Sequenzprotokoll und/oder die dazugehörigen Tabellen enthält/enhalten, nur in computerisierbarer Form, wie im Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll angegeben (siehe Abschnitt 802 der Verwaltungsvorschriften).		
4. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten: ☒ Feld Nr. I Grundlage des Bescheids ☐ Feld Nr. II Priorität ☐ Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit ☐ Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung ☒ Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung ☐ Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen ☐ Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung ☐ Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung		
Datum der Einreichung des Antrags 26.01.2005	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 04.07.2005	
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523858 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Tel. +49 89 2399- 	

79

Feld Nr. I Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der Sprache beruht der Bericht auf der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
 - ☐ Der Bericht beruht auf einer Übersetzung aus der Originalsprache in die folgende Sprache, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für folgenden Zweck eingereicht worden ist:
 - ☐ internationale Recherche (nach Regeln 12.3 und 23.1 b))
 - ☐ Veröffentlichung der internationalen Anmeldung (nach Regel 12.4)
 - ☐ Internationale vorläufige Prüfung (nach Regeln 55.2 und/oder 55.3)
2. Hinsichtlich der Bestandteile* der internationalen Anmeldung beruht der Bericht auf *(Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt)*:

Beschreibung, Seiten

1-39 In der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-30 In der ursprünglich eingereichten Fassung

Zeichnungen, Blätter

1/1 In der ursprünglich eingereichten Fassung

☐ einem Sequenzprotokoll und/oder etwaigen dazugehörigen Tabellen - siehe Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll

3. ☐ Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:
 - ☐ Beschreibung: Seite
 - ☐ Ansprüche: Nr.
 - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
 - ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
 - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):
4. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der diesem Bericht beigelegten und nachstehend aufgelisteten Änderungen erstellt worden, da diese aus den im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2 c)).
 - ☐ Beschreibung: Seite
 - ☐ Ansprüche: Nr.
 - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
 - ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
 - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):

* Wenn Punkt 4 zutrifft, können einige oder alle dieser Blätter mit der Bemerkung "ersetzt" versehen werden.

80

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT
ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT**

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/008793

Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35 (2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

- | | |
|--------------------------------|---|
| 1. Feststellung | |
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche 1-30
Nein: Ansprüche |
| Erfinderische Tätigkeit (IS) | Ja: Ansprüche 1-30
Nein: Ansprüche |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche: 1-30
Nein: Ansprüche: |

2. Unterlagen und Erklärungen (Regel 70.7):

siehe Beiblatt

Zu Punkt V.

Im vorliegenden Bescheid wird auf folgende Dokumente verwiesen:

D1: US 2003/068392 A1 (SACKLER RICHARD) 10. April 2003 (2003-04-10)

D2: US 2003/124185 A1 (WRIGHT CURTIS ET AL) 3. Juli 2003 (2003-07-03)

D3: US-B1-6 309 668 (BASTIN RICHARD JAMES ET AL) (2001-10-30).

Ansprüche 1-30

- (N) Eine gegen den Missbrauch gesicherte ohne Extrusion thermogeformte Darreichungsform, die neben dem Wirkstoff mit Missbrauchspotential mindestens ein synthetisches oder natürliches Polymer enthält, und eine Bruchfestigkeit von mindestens 500 N aufweist, ist im zitierten Stand der Technik nicht offenbart (Artikel 33 (2) PCT).
- (ET) Die Dokumente D1 und D2 offenbaren orale Darreichungsformen, denen zur Erschwerung des Missbrauchs die Antagonisten der Wirkstoffe zugegeben wurden und zusätzlich ein Bitterstoff (D2) oder ein irritierender Stoff (D1). Das Dokument D3 schlägt vor ein quellbares Mittel zuzusetzen. Die Herstellung einer ohne Extrusion thermogeformten Darreichungsform, mit einer Bruchfestigkeit von mindestens 500 N, die aufgrund ihrer Härte mit den üblichen zur Verfügung stehenden Zerkleinerungsmitteln (Mörser, Pistill), nicht zu pulverisieren sind und dadurch ein oraler, parenteraler, intravenöser oder nasaler Missbrauch ausgeschlossen ist, wird durch D1 und/oder D2 und/oder D3 nicht nahegelegt.
- (GA) Die gewerbliche Anwendbarkeit ist zweifellos gegeben.

PCT

ANTRAG

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentrewesens behandelt wird.

Vom Anmeldesamt auszufüllen

Internationales Aktenzeichen

Internationales Anmeldedatum

Name des Anmeldesamts und "PCT International Application"

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts (falls gewünscht) (max. 12 Zeichen) **GRA3188PCT**

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG Gegen Missbrauch gesicherte Darreichungsform

Feld Nr. II ANMELDER ☐ Diese Person ist gleichzeitig Erfinder

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

**Grüenthal GmbH
Zieglerstr. 6
D-52078 Aachen**

Telefonnr.:
+49-241/569-0

Telefaxnr.:
+49-241/569-2655

Fernschreiber:

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):
DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):
DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsländer

☒ alle Bestimmungsländer mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ die im Zustellfeld angegebenen Staaten

Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

**BARTHOLOMÄUS, Johannes, Dr.
In den Atzenbenden 54
D-52080 Aachen**

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☒ Anmelder und Erfinder

☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):
DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):
DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsländer

☐ alle Bestimmungsländer mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ die im Zustellfeld angegebenen Staaten

☒ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den/die Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als:

☒ Anwalt ☐ gemeinsamer Vertreter

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

**WOLFF, Felix Dr.
Kutzenberger & Wolff
Theodor-Hauss-Ring 23
D-50668 Köln**

Telefonnr.:
+49-221-973 111 0

Telefaxnr.:
+49-221-973 111 10

Fernschreiber:

Registrierungsnr. des Anwalts beim Amt:

☐ Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.

Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

KUGELMANN, Heinrich
Blücherplatz 7
D-52068 Aachen

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder☒ Anmelder und Erfinder☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Registrierungsz. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder☐ Anmelder und Erfinder☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Registrierungsz. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder☐ Anmelder und Erfinder☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Registrierungsz. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder☐ Anmelder und Erfinder☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Registrierungsz. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten☐ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

Zusatzfeld*Wird dieses Zusatzfeld nicht benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.*

1. Wenn der Platz in einem Feld nicht für alle Angaben ausreicht: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. ..." (Nummer des Feldes angeben) und machen die Angaben entsprechend der in dem Feld, in dem der Platz nicht ausreicht, vorgeschriebenen Art und Weise, insbesondere:

Fortsetzung von Feld Nr. IV:

Als weiterer Vertreter wird genannt:

- (i) Wenn mehr als zwei Anmelder und/oder Erfinder vorhanden sind und kein "Fortsetzungsblatt" zur Verfügung steht: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. III" und machen für jede weitere Person die in Feld Nr. III vorgeschriebenen Angaben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.

KUTZENBERGER, Helge, Dr.
Kutzenberger & Wolff
Theodor-Heuss-Ring 23
D-50668 Köln

- (ii) Wenn in Feld Nr. II oder III die Angabe "die im Zusatzfeld angegebenen Staaten" angekreuzt ist: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. II", "Fortsetzung von Feld Nr. III" bzw. "Fortsetzung von Feld Nr. II und Nr. III" und geben den Namen des Anmelders oder die Namen der Anmelder an und neben jedem Namen den Staat oder die Staaten (und/oder ggf. ARIPO-, arabisches, europäisches oder OAPI-Patent), für die die bezeichnete Person Anmelder ist.

- (iii) Wenn der in Feld Nr. II oder III genannte Erfinder oder Erfinder/Anmelder nicht für alle Bestimmungsmuster oder für die Vereinigten Staaten von Amerika als Erfinder benannt ist: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. II", "Fortsetzung von Feld Nr. III" bzw. "Fortsetzung von Feld Nr. II und Nr. III" und geben den Namen des Erfinders oder die Namen der Erfinder an und neben jedem Namen den Staat oder die Staaten (und/oder ggf. ARIPO-, arabisches, europäisches oder OAPI-Patent), für die die bezeichnete Person Erfinder ist.

- (iv) Wenn zusätzlich zu dem Anwalt oder den Anwälten, die in Feld Nr. IV angegeben sind, weitere Anwälte bestellt sind: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. IV" und machen für jeden weiteren Anwalt die entsprechenden, in Feld Nr. IV vorgeschriebenen Angaben.

- (v) Wenn in Feld Nr. VI die Priorität von mehr als drei früheren Anmeldungen beansprucht wird: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. VI" und machen für jede weitere frühere Anmeldung die entsprechenden, in Feld Nr. VI vorgeschriebenen Angaben.

2. Wünscht der Anmelder, daß seine internationale Anmeldung in einem Bestimmungsmuster als Anmeldung für ein Zusatzpatent oder -zertifikat, einen Zusatzfindererschein oder ein Zusatzgebrauchszertifikat behandelt wird: In diesem Fall geben Sie den Namen oder Zweibuchstaben-Code des betreffenden Staates an und nach dem Namen des Staates die Bezeichnung "Zusatzpatent", "Zusatzzertifikat", "Zusatzfindererschein" oder "Zusatzgebrauchszertifikat", das Abkürzzeichen der Hauptanmeldung oder des Hauptpatents oder eines anderen Hauptschutzrechts sowie das Erteilungsdatum des Hauptpatents oder des anderen Hauptschutzrechts oder das Anmeldedatum der Hauptanmeldung (Regeln 4.11 Absatz a Ziffer iii und 49bis.1 Absatz a oder b).

3. Wünscht der Anmelder, daß seine internationale Anmeldung, in den Vereinigten Staaten von Amerika als Fortsetzung oder Teilfortsetzung einer früheren Anmeldung behandelt wird: In diesem Fall geben Sie "Vereinigte Staaten von Amerika" oder "US" und die Bezeichnung "Fortsetzung" oder "Teilfortsetzung" sowie das Abkürzzeichen und das Anmeldedatum der Hauptanmeldung an (Regeln 4.11 Absatz a Ziffer iv und 49bis.1 Absatz d).

Feld Nr. VBESTIMMUNGEN

Die Einreichung dieses Antrags umfasst gemäß Regel 4.9 Absatz a die Bestimmung aller Vertragsstaaten, für die der PCT am internationalen Anmeldedatum verbindlich ist, und insoweit verfügbar, für jede Art von Schutzrecht und sowohl für ein regionales als auch für ein nationales Patent.

Daneben wird

☒ DE Deutschland nicht für ein nationales Schutzrecht bestimmt

☐ KR Republik Korea nicht für ein nationales Schutzrecht bestimmt

☐ RU Russische Föderation nicht für ein nationales Schutzrecht bestimmt

(Übersetzende Klärtchen können angekreuzt werden, um die betreffenden Bestimmungen (unwiderrüflich) auszuschließen, um zu vermeiden daß eine frühere nationale Anmeldung, deren Priorität beansprucht wird, nach nationalem Recht ihre Wirkung verliert. Siehe die Anmerkungen zu Feld Nr. V für die Folgen solcher nationalen Rechtsvorschriften in diesen und bestimmten anderen Staaten).

Feld Nr. VIPRIORITÄTSANSPRUCH

Die Priorität der folgenden früheren Anmeldung(en) wird hiermit in Anspruch genommen:

Anmeldedatum der früheren Anmeldung (Tag/Monat/Jahr)	Aktzeichen der früheren Anmeldung	Ist die frühere Anmeldung eine:		
		nationale Anmeldung: Staat oder Mitglied der WTO	regionale Anmeldung:* regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldesamt
Zeile (1) 08. August 2003 (08.08.2003)	103 38 400.5	DE		
Zeile (2)				
Zeile (3)				

☐ Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.

Das Anmeldesamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben benannten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übermitteln *(nur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht worden ist (sind), das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldesamt ist):*

☐ sämtliche Zeilen☐ Zeile (1)☐ Zeile (2)☐ Zeile (3)☐ weitere, siehe Zusatzfeld

* Falls es sich bei der früheren Anmeldung um eine ARIPO-Anmeldung handelt, geben Sie mindestens einen Staat an, der Mitglied der Partner-Verbandsvereinbarung zum Schutz des gewerblichen Eigentums oder Mitglied der Welthandelsorganisation ist und für den oder den die frühere Anmeldung eingereicht wurde:

Feld Nr. VIIINTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

Wahl der internationalen Recherchenbehörde (ISA) *(falls zwei oder mehr als zwei internationale Recherchenbehörden für die Ausführung der internationalen Recherche zuständig sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an; der Zuteilungscode kann benutzt werden):*

ISA /

Antrag auf Nutzung der Ergebnisse einer früheren Recherche; Bezugnahme auf diese frühere Recherche *(falls eine frühere Recherche bei der internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist):*

Datum (Tag/Monat/Jahr)

Aktzeichen

Staat (oder regionales Amt)

Feld Nr. VIIIERKLÄRUNGEN

Die Felder Nr. VIII (i) bis (v) enthalten die folgenden Erklärungen *(Kreuzen Sie unten die entsprechenden Klärtchen an und geben Sie in der rechten Spalte für jede Erklärung deren Anzahl an):*

		Anzahl der Erklärungen
☐ Feld Nr. VIII (i)	Erklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders	:
☐ Feld Nr. VIII (ii)	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten	:
☐ Feld Nr. VIII (iii)	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen	:
☐ Feld Nr. VIII (iv)	Erfindererklärung (nur im Hinblick auf die Bestimmung der Vereinigten Staaten von Amerika)	:
☐ Feld Nr. VIII (v)	Erklärung hinsichtlich unschädlicher Offenbarungen oder Annahmen von der Neuheitsschuldigkeit	:

Formblatt PCT/RO/101 (Blatt 2) (Januar 2004)

Siehe Anmerkungen zu diesem Antragsformular

Feld Nr. IX KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE		
Diese internationale Anmeldung erfüllt:		Anzahl
(a) auf Papier, die folgende Anzahl Blätter:		
Antrag (inklusive Erklärungsbilätter) :	5	
Beschreibung (ohne Sequenzprotokoll und/oder diebezügliche Tabellen) :	39	
Ansprüche :	6	
Zusammenfassung :	1	
Zeichnungen :	1	
Teilanzahl :	52	
Sequenzprotokoll :		
diebezügliche Tabellen :		
(Für beide, Anzahl der Blätter, soweit auf Papier eingereicht wird, unabhängig davon, ob zusätzlich auch in computerisierbarer Form eingereicht wird; siehe unter (c))		
Gesamtanzahl :	52	
(b) ☐ ausschließlich in computerisierbarer Form (Abschnitt 801(a)(i))		
(i) ☐ Sequenzprotokoll		
(ii) ☐ diebezügliche Tabellen		
(c) ☐ auch in computerisierbarer Form (Abschnitt 801(a)(ii))		
(i) ☐ Sequenzprotokoll		
(ii) ☐ diebezügliche Tabellen		
Art und Anzahl der Datenträger (Diskette, CD-ROM, CD-R oder sonstige) auf denen sich befinden		
(i) ☐ Sequenzprotokoll:		
(ii) ☐ diebezügliche Tabellen:		
(zusätzliche eingereichte Kopien unter Punkt 9(ii) und/oder 10(ii) in der rechten Spalte angeben)		
Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr.):		1
Dieser internationalen Anmeldung liegen die folgenden Unterlagen bei (füllen Sie die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte jeweils die Anzahl der beiliegenden Exemplare an)		
1. ☒ Blatt für die Gebührenberechnung		1
2. ☒ Original einer gesonderten Vollmacht		1
3. ☐ Original einer allgemeinen Vollmacht		
4. ☒ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktienzeichen (falls vorhanden): 41000		1
5. ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift		
6. ☒ Prioritätabelog(e), in Feld Nr. VI durch folgende Ziffernummern(n) gekennzeichnet:		1
7. ☐ Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache:		
8. ☐ Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderen biologischen Material		
9. ☐ Sequenzprotokoll in computerisierbarer Form (Art und Anzahl der Datenträger)		
(i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung)		
(ii) ☐ (nur falls Felder (b)(i) oder (c)(i) in der linken Spalte angegeben wurden) zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter		
(iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Sequenzprotokoll identisch ist		
10. ☐ Tabellen in computerisierbarer Form im Zusammenhang mit Sequenzprotokoll (Art und Anzahl der Datenträger)		
(i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-quater) (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung)		
(ii) ☐ (nur falls Felder (b)(i) oder (c)(i) in der linken Spalte angegeben wurden) zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-quater)		
(iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Tabellen identisch ist (sind)		
11. ☐ Sonstige (einzeln auflisten):		
Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird		Deutsch
Feld Nr. X UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS, DES ANWALTS ODER DES GEMEINSAMEN VERTEKTERS		
Der Name jeder unterschreibenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist angegeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterschreibt.		
Köln, 03.08.2004		
Dr. Felix Wolff Patentanwalt		

Vom Anmelder auszufüllen	
1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:	2. Zeichnungen: ☐ eingegangen: ☐ nicht eingegangen:
3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:	
4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:	
5. Internationale Recherchenbehörde (falls zwei oder mehr zuständig sind): ISA /	6. ☐ Übermittlung des Recherchenamplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben

Vom Internationalen Büro auszufüllen
Datum des Eingangs des Aktienamplars beim Internationalen Büro:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/008793

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/20 A61K31/485 A61K31/515 A61K31/5513

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	US 2003/068392 A1 (SACKLER RICHARD) 10 April 2003 (2003-04-10) the whole document	1-30
A	US 2003/124185 A1 (WRIGHT CURTIS ET AL) 3 July 2003 (2003-07-03) the whole document	1-30
A	US 6 309 668 B1 (BASTIN RICHARD JAMES ET AL) 30 October 2001 (2001-10-30) the whole document	1-30



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 January 2005

Date of mailing of the international search report

02/02/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Palantien 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Toulacis, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/008793

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2003068392 A1	10-04-2003	CA 2456322 A1	20-02-2003
		DE 20220910 U1	05-08-2004
		EP 1414418 A1	06-05-2004
		HU 0401195 A2	28-10-2004
		WO 03013479 A1	20-02-2003
US 2003124185 A1	03-07-2003	CA 2456322 A1	20-02-2003
		DE 20220910 U1	05-08-2004
		EP 1414418 A1	06-05-2004
		HU 0401195 A2	28-10-2004
		WO 03013479 A1	20-02-2003
US 6309668 B1	30-10-2001	AT 177630 T	15-04-1999
		AU 696005 B2	27-08-1998
		AU 1461695 A	21-08-1995
		CA 2182508 A1	10-08-1995
		CZ 9602260 A3	15-01-1997
		DE 69508385 D1	22-04-1999
		DE 69508385 T2	26-08-1999
		DK 742711 T3	11-10-1999
		EP 0742711 A1	20-11-1996
		ES 2132626 T3	16-08-1999
		FI 963025 A	31-07-1996
		WO 9520947 A1	10-08-1995
		GR 3029734 T3	30-06-1999
		HU 74903 A2	28-03-1997
		IL 112501 A	13-08-2000
		JP 9508410 T	26-08-1997
		NO 963202 A	30-09-1996
		NZ 278643 A	19-12-1997
		PL 315709 A1	25-11-1996
		ZA 9500800 A	01-08-1996



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Instituto Tecnológico de Costa Rica

88

Expediente No		No de Folios
06010699		
No de unidades		✓
1	CD	
2	DVD	
3	REVISTA	
4	LIBRO	
5	PERIÓDICO	
6	DISQUETES	
7	SOBRE DE MANILA	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	
10	OTROS:	

Observaciones:

arte final



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION () MODELO DE UTILIDAD ()	()	()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Descripción de la invención.	()	()
-Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()	()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()	()	()

Firma Responsable:

Fecha:

90

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RODRIGUEZ DILIA MARIA
Apoderado(a) y/o Representante de
GRUNENTHAL GMBH

P-253

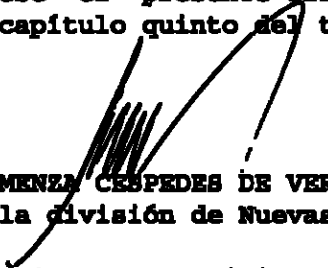
REFERENCIA	Radicación No.	6 10699
	Solicitud internacional	EP2004/008793
	Fecha inicio fase nacional	06/03/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	3980

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.
2. El solicitante debe aclarar si la solicitud corresponde al capítulo I o II del PCT por que la indicación en el petitorio no corresponde a los documentos del expediente, en caso necesario adjuntar los documentos que corresponden.
3. Debe aclarar la representación legal del solicitante, por cuanto el certificado notarial es válido para El Salvador, México, Estados Unidos y Venezuela. No se evidencia la representación legal para Colombia en la documentación allegada.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMONA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 07 ABR 2006
jramos