

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 06030701 00000000
Fecha (AMD): 2006-03-23 17:49:55
Folios: 30
Dependencia: EDO DIVISION DE NUEVAS INVENCIONES

**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)
SOLICITANTE
(71)

Nombre: GRÜNENTHAL GMBH
Dirección: Zieglerstr.6; D-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@clarkemodet.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; 3. ARKENAU-MERIE, Elisabeth
Dirección: 1. Burghöhenweg 5, 52080 Aachen, Alemania; 2.
Blücherplatz 7, 52068 Aachen, Alemania; 3. Stadtwaldgürtel 50;
D-50931, Köln, Alemania
Nacionalidad o Domicilio: Todos los anteriores, alemanes

5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/008792 Fecha: Agosto 5, 2004

Publicación Internacional No. WO2005/016313 A1 Fecha: Feb. 24, 2005

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

ANEXAMOS ESCRITO DE JUSTIFICACION

7) **Clasificación Internacional:** A61K 9/20, 31/515, 31/485, 31/5513

8) **PRIORIDAD**

33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de
Solicitud

Alemania

Agosto 6, 2003

103 36 400.5

Alemania

Dic. 24, 2003

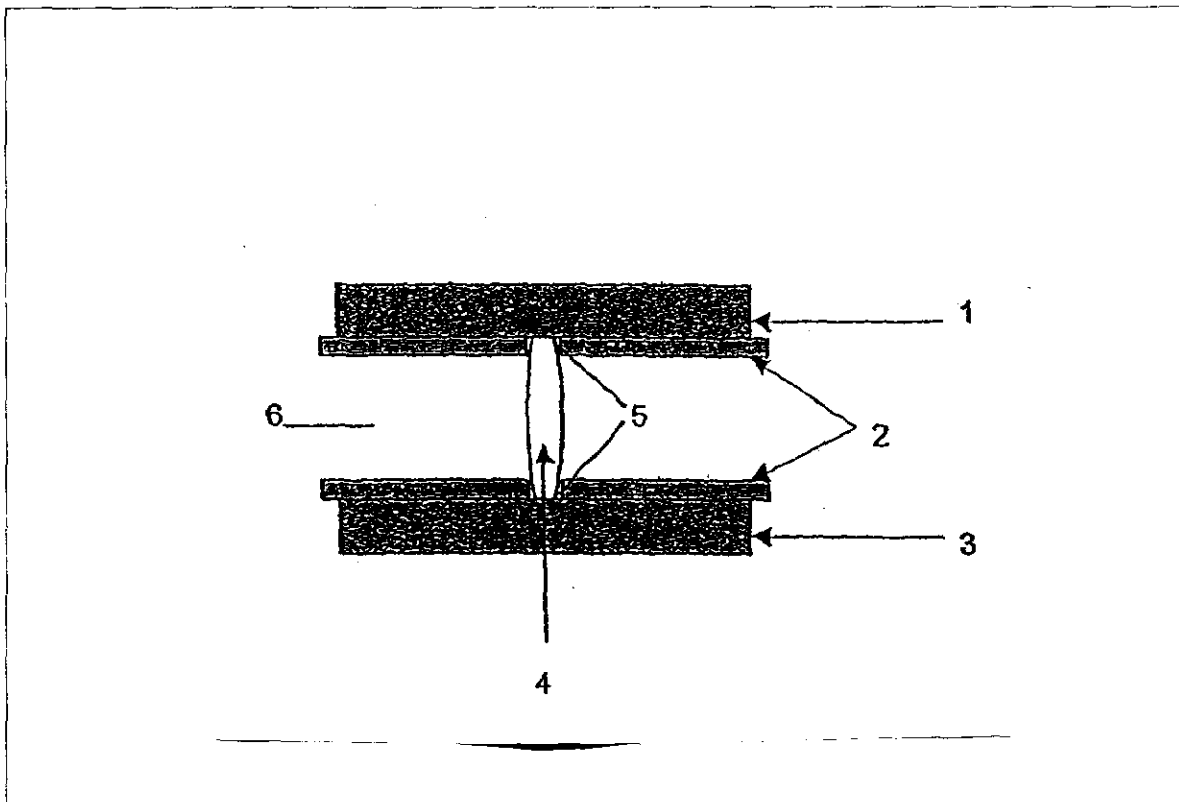
103 61 596.2

10)

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☐ Documento que acredite 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, Dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicación, Dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite 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. Reporte internacional de búsqueda
 2. Reporte PCT

11) FIGURA CARACTERÍSTICA:



12) Solicitud concesión de la patente,

NOMBRE: DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:

[Handwritten signature]

23

JUSTIFICACIÓN PARA RESTABLECIMIENTO DEL DERECHO (ART. 49.6 REGLAMENTO PCT)

La presente solicitud de patente se está presentando por fuera del término señalado por el artículo 22 del PCT pero el solicitante por medio del presente escrito atentamente solicita el Restablecimiento del Derecho a presentar la solicitud por cuanto tiene prueba plena de que la inobservancia del plazo no fue intencional en los términos del artículo 49.6 del reglamento del PCT el cual señala que:

"Restablecimiento de los derechos en caso de incumplimiento de los actos mencionados en el artículo 22"

- a) *Cuando cesen los efectos de la solicitud internacional previstos en el artículo 11.3), debido a que, en el plazo aplicable, el solicitante no ha cumplido los actos mencionados en el Artículo 22, la Oficina designada, a petición del solicitante y a reserva de los párrafos b) a e) de la presente Regla, restablecerá los derechos del solicitante en lo que respecta a esa solicitud internacional si comprueba que el retraso en la observancia de ese plazo no era intencional o, a elección de la Oficina designada, que ha tenido lugar la inobservancia del plazo a pesar de haber existido la diligencia requerida por las circunstancias."*

En efecto, la sociedad Grünenthal GMBH intenta obtener en Colombia el privilegio de patente de invención bajo el marco del PCT para las solicitudes internacionales Nrs. PCT/EP2004/008792 y PCT/KR2004/001641.

Sin embargo, al momento de radicar ante esa Superintendencia la primera solicitud de fase nacional, por un error insalvable se presentó un cambio de documentos correspondientes a los anexos de las citadas invenciones lo que ocasionó que bajo el expediente Nr. 06010044 el 2 de Febrero de 2006 se citará en el petitorio la solicitud internacional el Nr. PCT/EP2004/008792 que vencía en Marzo 5 de 2006 (31 meses), habiendo sido correcto mencionar la PCT/KR2004/001641 que vencía Febrero 2, 2006 Febrero 2/06 (31 meses). Por tanto posteriormente cuando se quiso hacer la radicación en fase nacional para la solicitud Nr. PCT/EP2004/008792 se consideró que ya estaba radicada pues así aparentemente se deducía del petitorio presentado en Febrero 2 de 2006, que como ya se dijo citaba el número de la solicitud internacional PCT/EP2004/008792, del mismo solicitante.

En el mencionado expediente Nr. 06010044 consta también la copia de la publicación de la solicitud internacional Nr. PCT/EP2004/008792.

En consecuencia, puede afirmarse sin llegar a dudas que la inobservancia del término para presentar la solicitud que nos ocupa obedece a un hecho no intencional del solicitante, y dicho de otra forma, ésta demuestra la intencionalidad de solicitar el

4
\$

De otra parte, para mayor claridad me permito manifestar que si bien el solicitante en la PCT/KR2004/01641 aparece como DIGITALBIOTECH CO. LTD. en la actualidad el solicitante es GRÜNENTHAL GMBH ya que la citada solicitud internacional fue cedida durante la fase internacional a esta última compañía.

En conclusión:

1. Grünenthal GMBH intenta proteger bajo la fase nacional las solicitudes internacionales Nrs. PCT/KR2004/01641 y PCT/EP2004/008792.
2. En el expediente Nr. 06010044 donde se radicó la fase nacional Nr. PCT/KR2004/001641 a favor actualmente de Grünenthal GMBH consta memorial petitorio que cita la solicitud internacional PCT/EP2004/008792, la copia de la publicación de dicha solicitud internacional PCT/EP2004/008792, la publicación de la PCT/KR2004/001641, y la traducción al español de esta última.
3. La solicitud de fase nacional en el expediente 06010044 en realidad corresponde a la solicitud internacional PCT/KR2004/001641 de la cual se anexó la traducción al español, razón por la cual en dicho expediente se continuará con el trámite de la solicitud internacional Nr. PCT/KR2004/001641. Hoy mismo se está presentando la correspondiente modificación del petitorio y las aclaraciones pertinentes.

OPORTUNIDAD DE LA PETICIÓN DE RESTRABLECIMIENTO:

La presente petición está siendo presentada dentro del plazo que establece el artículo 49.6 del reglamento PCT ya que no han transcurrido los términos de los puntos i) y ii) del literal b) del mencionado artículo 49.6, a saber,

1. En el caso que nos ocupa la fecha de la no intencionalidad en presentar la solicitud no es demostrable, sin embargo, no han pasado siquiera dos meses desde la inobservancia del plazo el cual venció en Marzo 6 de 2006. Los dos meses del punto i) del literal b) del Artículo 49.6 vencerían en Mayo 6 de 2006.
2. El término de 12 meses desde el vencimiento del plazo del artículo 22 del PCT vence en Febrero 5 de 2007, por lo que esta petición está siendo elevada en término.

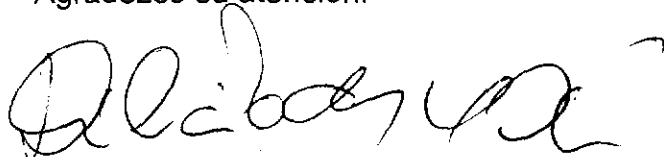
PRUEBAS:

1. Copia del memorial petitorio que consta en el expediente 06010044 en el que se aprecia citada la solicitud internacional Nr. PCT/EP2004/0088792 que nos ocupa.

- 54
3. Copia de la modificación del petitorio del expediente 06010044 y el petitorio modificado.
 4. Copia del cambio de solicitante de la solicitud internacional PCT/KR2004/001641.

Así las cosas atentamente solicito se acepte a trámite la presente solicitud en fase nacional ya que la intención para su presentación ha quedado debidamente comprobada.

Agradezco su atención.



DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

CCR/srr

P. 755

Anexo: Lo anunciado

P 955.

6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800173039-0

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Asociacion : 0613701 00000001

Estado : 14

Fecha (MMDD): 2008-02-20 10:43:03

Código : 011 ACT-PATENT 378 FASE HACI ACT PATENT A

Dependencia: 0100 DIVISION DE NUEVAS OPERACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 14.000

FECHA : FEBRERO 20 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODEST Y CIA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	49043310	20/02/2008	6.658.000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITE DE SOL. DE PATENTE DE IN	463.000.00
		TOTAL :	463.000.00

CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXCEDENTE No. _____

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



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

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/016313 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 9/20,
31/515, 31/485, 31/5513

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/008792

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

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 36 400.5 6. August 2003 (06.08.2003) DE
103 61 596.2 24. Dezember 2003 (24.12.2003) DE
10 2004 020 220.6 22. April 2004 (22.04.2004) DE
10 2004 032 051.9 1. Juli 2004 (01.07.2004) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): GRÜNENTHAL 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]; Blücherplatz
7, 52068 Aachen (DE).

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

(81) Bestimmungsstaaten (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, 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) Bestimmungsstaaten (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).

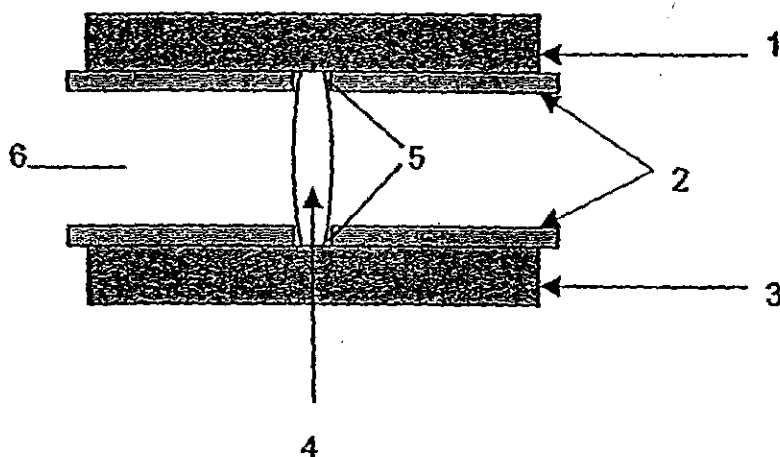
Veröffentlicht:

- 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: DOSAGE FORM THAT IS SAFEGUARDED FROM ABUSE

(54) Bezeichnung: GEGEN MISSBRAUCH GESICHERTE DARREICHUNGSFORM



(57) Abstract: The invention relates to a
dosage form that is thermoshaped without
being extruded and that is safeguarded from
abuse, comprising at least one synthetic or
natural polymer having a breaking strength
of at least 500 N in addition to one or more
active substances that could be subject
to abuse and optionally physiologically
acceptable adjuvants. The invention also
relates to a corresponding method for
producing said dosage form.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende
Erfindung betrifft eine gegen Missbrauch
gesicherte, ohne Extrusion thermogeformte
Darreichungsform enthaltend neben
einem oder mehreren Wirkstoffen
mit Missbrauchspotential sowie ggf.

zusätzliche Hilfsstoffen mindestens ein synthetisches oder natürliches Polymer mit einer Bruchfestigkeit von

2005/016313 A1

Gegen Missbrauch gesicherte Darreichungsform

Die vorliegende Erfindung betrifft eine gegen Missbrauch gesicherte, ohne Verfärbung durch Extrusion thermogeformte Darreichungsform enthaltend 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), 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.

Diese Aufgabe wurde durch die Bereitstellung der erfindungsgemäßen, gegen Missbrauch gesicherten, ohne Verfärbung durch 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 Kick 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

Methyl-[3 β -benzoyloxy-2 β -(1 α H,5 α H)-tropancarboxylat] (Cocain), 4,5 α -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-7-morphinen-6 α -ol (Codein), 5-(1-Cyclohexenyl)-5-ethylbarbitursäure (Cyclobarbital), Cyclorphan, Cyprenorphin, 7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Delorazepam), Desomorphin, Dextromoramid, (+)-(1-Benzyl-3-dimethylamino-2-methyl-1-phenylpropyl)propionat (Dextropropoxyphen), Dezocin, Diampromid, Diamorphon, 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-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, Dimephetamol, Dimethylthiambuten, Dioxaphetylbutyrat, Dipipanon, (6 α R,10 α R)-6,6,9-Trimethyl-3-pentyl-6 α ,7,8,10 α -tetrahydro-6H-benzo[c]chromen-1-ol (Dronabinol), Eptazocin, 8-Chlor-6-phenyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin (Estazolam), Ethoheptazin, Ethylmethylthiambuten, Ethyl-[7-chlor-5-(2-fluorphenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-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-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Fludiazepam), 5-(2-Fluorphenyl)-1-methyl-7-nitro-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Flunitrazepam), 7-Chlor-1-(2-diethylaminoethyl)-5-(2-fluorphenyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Flurazepam), 7-Chlor-5-phenyl-1-(2,2,2-trifluorethyl)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on (Halazepam), 10-Brom-11b-(2-fluorphenyl)-2,3,7,11b-tetrahydro[1,3]oxazolo[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6(5H)-on (Haloxazolam), Heroin, 4,5 α -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-6-morphinanon (Hydrocodon), 4,5 α -Epoxy-3-hydroxy-17-methyl-6-morphinanon (Hydromorphon), Hydroxypethidin, Isomethadon, Hydroxymethylmorphinan, 11-Chlor-8,12b-dihydro-2,8-dimethyl-12b-phenyl-4H-[1,3]oxazino[3,2-d][1,4]benzodiazepin-4,7(6H)-dion (Ketazolam), 1-[4-(3-Hydroxyphenyl)-1-methyl-4-piperidyl]-1-propanon (Ketobemidon), (3S,6S)-6-Dimethylamino-4,4-diphenylheptan-3-ylacetat (Levacetylmethadol (LAAM)), (-)-6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanon (Levomethadon), (-)-17-Methyl-3-morphinanol (Levorphanol), Levophenacylmorphan, Lofentanil, 6-(2-Chlorphenyl)-2-(4-methyl-1-piperazinylmethyl)-8-nitro-2H-

1'-(3-Cyan-3,3-diphenylpropyl)[1,4'-bipiperidin]-4'-carboxamid (Piritramid), 7-Chlor-1-(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} (Remifentanyl), 5-sec-Butyl-5-ethylbarbitursäure (Secbutabarbital), 5-Allyl-5-(1-methylbutyl)-barbitursäure (Secobarbital), *N*-{4-Methoxymethyl-1-[2-(2-thienyl)ethyl]-4-piperidyl}propionanilid (Sufentanyl), 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

Mio., bestimmt durch rheologische Messungen. Diese Polymeren weisen eine Viskosität bei 25 °C von 4500 bis 17600 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 20 bis 99,9 Gew.%, besonders bevorzugt von wenigstens 30 Gew.%, ganz besonders bevorzugt von wenigstens 40 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

- (c) wenigstens einen Antagonisten für jeden der Wirkstoffe mit Missbrauchspotential,
- (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

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 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 Nomorcapsaicin, Piperin, vorzugsweise trans-Piperin, Glucosinolaten, 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 Pflanzenteile 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

viskositätserhöhende 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), 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®), , 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

Weist 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, Thioridazin, Perazin, Chlorpromazin, Chlorprothexin, Zucklopantexol, Flupentexol, Prithipendyl, Zotepin, Penperidol, Piparmeron, 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.

17

von Zitronen, Orangen, Limonen, Grapefruit oder Mischungen davon, und/oder Denatonium-Benzoat (Bitrex®). Besonders bevorzugt ist Denatonium-Benzoat.

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, Mikrokapseln, 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 Darreichungsform wird durch Thermoverformung mit Hilfe eines Extruders hergestellt, ohne dass dabei eine Verfärbung des Extrudates zu beobachten ist.

Um das Ausmaß der Verfärbung durch diese Thermoformgebung zu untersuchen, wird zunächst die Färbung der Mischung der Ausgangskomponenten, aus denen die Darreichungsform besteht, ohne Zugabe einer farbgebenden Komponente, wie z. B. einem Farbpigment oder einer eigengefärbten Komponente (z. B. α -Tocopherol) festgestellt. Diese Zusammensetzung wird dann erfindungsgemäß thermogeformt, wobei sämtliche Verfahrensschritte einschließlich der Kühlung des Extrudates unter einer Inertgasatmosphäre durchgeführt werden. Im Vergleich dazu wird dieselbe Zusammensetzung nach demselben Verfahren aber ohne Inertgasatmosphäre hergestellt. Von der Ausgangszusammensetzung der erfindungsgemäß hergestellten Darreichungsform und der zum Vergleich hergestellten Darreichungsform wird die Färbung bestimmt. Die Bestimmung erfolgt mit Hilfe von „Munsell Book of Colour“ von Munsell Colour Company Baltimore, Maryland, USA, Ausgabe 1966. Sofern die Färbung der erfindungsgemäß thermogeformten Darreichungsform eine Färbung mit der Identifikations-Nr. N 9,5/ höchstens jedoch eine Färbung mit der Identifikations-Nr. 5Y 9/1 aufweist, wird die Thermoverformung als eine „ohne Verfärbung“ eingestuft. Sofern die Darreichungsform eine Färbung mit der Identifikations-Nr. 5Y

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) kann auch ggf. jeweils in einem dem Fachmann bekannten Mischgerät erfolgen. Das Mischgerät kann beispielsweise ein Wälzmischer, Schüttelmischer, Schermischer oder Zwangsmischer sein.

Vorzugsweise wird vor dem Abmischen mit den weiteren Komponenten die Komponente (C) und die gegebenenfalls vorhandene Komponente (D) erfindungsgemäß mit einem Antioxidanz versehen. Dies kann durch Vermischen der beiden Komponenten (C) und dem Antioxidanz erfolgen, vorzugsweise indem das Antioxidant in einem leicht flüchtigem Lösungsmittel aufgelöst oder suspendiert und diese Lösung oder Suspension mit der Komponente (C) und der gegebenenfalls vorhandenen Komponente (D) homogen vermischt und das Lösungsmittel durch Trocknung, vorzugsweise unter Inertgasatmosphäre, entfernt wird.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Darreichungsformen, die Untereinheiten mit weiteren missbrauchsverhindernden bzw. erschwerenden Hilfsstoffen enthalten, können die Mischungen gemäß z) coextrudiert oder separat extrudiert werden.

Auf jeden Fall wird die im Extruder bis mindestens zum Erweichungspunkt der Komponente (C) erwärmte, vorzugsweise schmelzflüssige Mischung bzw. Mischungen aus dem Extruder durch eine Düse mit mindestens einer Bohrung extrudiert.

Vorzugsweise werden zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens übliche Extruder, besonders bevorzugt Schneckenextruder, die sowohl mit einer oder mit zwei Schnecken ausgerüstet sind, eingesetzt.

Vorzugsweise weist der Extruder mindestens zwei Temperaturzonen auf, wobei in der ersten Zone, die sich an eine Einzugs- und ggf. Mischzone anschließt, das Aufheizen der Mischung bis mindestens zum Erweichungspunkt der Komponente (C) stattfindet. Der Durchsatz der Mischung liegt vorzugsweise bei 2,0 kg bis 8,0 kg/Stunde.

1
2
1d

Das vereinzelte Extrudat kann mit üblichen Methoden pelletisiert oder zu Tabletten verpresst werden, um der Darreichungsform die Endform zu geben. Es ist aber auch möglich, das strangförmige Extrudat nicht zu vereinzeln und mit Hilfe von gegenläufigen Kalanderswalzen, die auf ihren Umlaufmantel gegenüberliegende Vertiefungen aufweisen, zur Endform, vorzugsweise zu einer Tablette, zu formen und diese mit Hilfe üblicher Methoden zu vereinzeln.

Sollte das gegebenenfalls vereinzelte Extrudat nicht sofort zur Endform geformt, sondern zur Lagerung abgekühlt werden, so ist nach der Lagerung für eine Inertgasatmosphäre, vorzugsweise für eine Stickstoffatmosphäre zu sorgen, die bei einem Erwärmen des gelagerten Extrudats bis zur Plastifizierung und endgültigen Formgebung zur Darreichungsform eingehalten werden muss.

Die Krafteinwirkung im Extruder auf die zumindest plastifizierte Mischung wird durch Steuerung der Umdrehungsgeschwindigkeit der Fördereinrichtung im Extruder und deren Geometrie und durch die Dimensionierung der Austrittsöffnung so eingestellt, dass sich im Extruder vorzugsweise vor der unmittelbaren Extrudierung der plastifizierten Mischung der dafür notwendige Druck aufbaut. Durch einfache Vorversuche kann für die jeweilige Zusammensetzung die notwendigen Extrusionsparameter festgestellt werden, die zu einer Darreichungsform mit einer Bruchfestigkeit von mindestens 500 N führt.

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.

10

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 zerkleinern 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,

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

X
12

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

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

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 mindestens 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 Magentrakt unaufgelöst passiert und der Wirkstoff erst im Darmtrakt 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 5mm mit einer Kraft von 150 N, bei einer Temperatur entsprechend mindestens dem Erweichungspunkt des Polymeren 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“,

Beispiel 1:

Komponenten	Pro Tablette	Gesamtansatz
Tramadolhydrochlorid	100,0 mg	1495,0 g
Polyethylenoxid, NF, MG 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	167,8 mg	2508,6 g
Hydroxypropylmethyl- cellulose 100 000 m Pas	33,5 mg	500,8 g
Polyethylenglykol (PEG 6000)	33,5 mg	500,8 g
Butylhydroxytoluol (BHT)	0,2 mg	3,0 g
Gesamtgewicht	335,0 mg	5008,2 g

Die angegebene BHT-Menge wurde in Ethanol (96 %) gelöst, so dass man eine 7,7%-ige (m/m) ethanolische Lösung erhielt. Diese wurde zunächst mit 150 g Polyethylenoxid in einem Schnellmischer für 30 Minuten gemischt und dann die restliche Menge Polyethylenoxid hinzu gegeben und erneut 30 Minuten gerührt. Die Masse wurde bei 40 °C 12 h getrocknet.

Alle weiteren Komponenten wurden zugesetzt und in einem Freifallmischer 15 Minuten lang gemischt. Die Pulvermischung wurde in einen Extruder dosiert. Zur Extrusion wurde ein Doppelschneckenextruder der Fa. Leistritz (Nürnberg) vom Typ Micro 27 GL 40 D, Spindeldurchmesser 18 mm, eingesetzt. Es wurden Schnecken mit stumpfen Schneckenenden eingesetzt, wobei der Innensechskant am Ende der Schnecken mit einer Kappe verschlossen war. Als Düse dient eine beheizbare Runddüse mit einem Durchmesser von 8 mm. Das gesamte Verfahren wurde unter einer N₂-Atmosphäre durchgeführt.

9/13

Patentansprüche:

1. Gegen Missbrauch gesicherte, ohne Verfärbung durch Extrusion thermogeformte Darreichungsform, dadurch gekennzeichnet, dass sie neben einem oder mehreren Wirkstoffen mit Mißbrauchspotential (A) sowie ggf. physiologisch verträglichen Hilfstoffen (B) mindestens ein synthetisches oder natürliches Polymer (C) und ggf. mindestes 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.

F2
2x

- (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.

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.

30. Verfahren nach Anspruch 28 oder 29, dadurch gekennzeichnet, dass die Mischungen gemäß z) coextrudiert oder separat extrudiert werden.
31. Verfahren nach einem der Ansprüche 28 bis 30, dadurch gekennzeichnet, dass die Mischung bzw. die Mischungen gemäß z) durch eine Düse mit mindestens einer Bohrung extrudiert werden.
32. Verfahren nach einem der Ansprüche 28 bis 31, dadurch gekennzeichnet, dass das Extrudat durch Abschlagen vereinzelt wird.
33. Verfahren nach einem der Ansprüche 28 bis 32, dadurch gekennzeichnet, dass das Extrudat strangförmig ist und mit Hilfe von gegenläufigen Kalanderswalzen, die auf ihrem Umlaufmantel gegenüberliegende Vertiefungen aufweisen, und geformt und vereinzelt wird.
34. Verfahren nach einem der Ansprüche 28 bis 32, dadurch gekennzeichnet, dass das vereinzelterbare Extrudat pelletiert oder zu Tabletten gepresst wird.
35. Verfahren nach einem der Ansprüche 28 bis 34, dadurch gekennzeichnet, dass als Inertgasatmosphäre Stickstoff verwendet wird.
36. Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 bis 27 erhältlich nach Verfahren gemäß einem der Ansprüche 28 bis 35.

GRA3188-1PCT

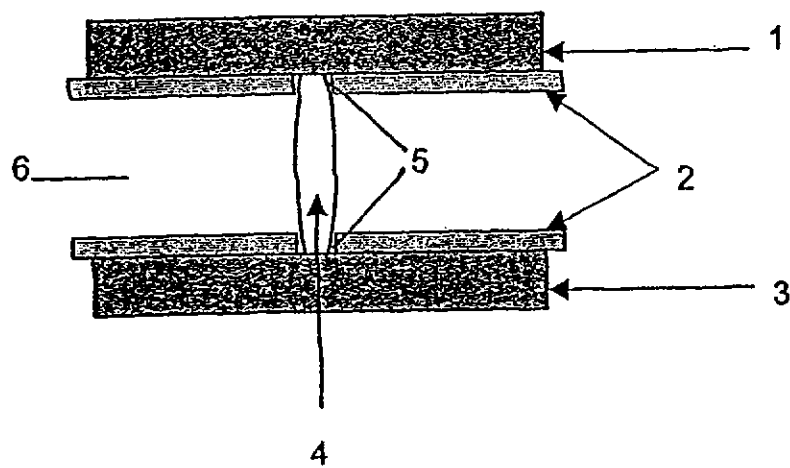


Fig. 1

31

GRA3188-1PCT

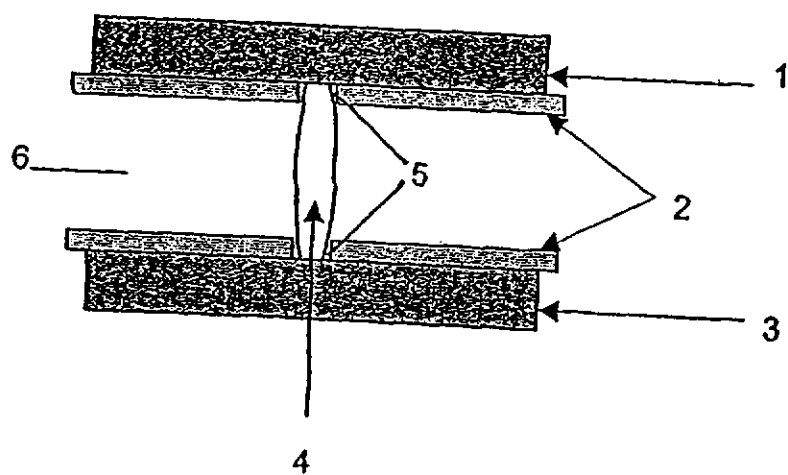


Fig. 1

FORMA DE ADMINISTRACIÓN A PRUEBA DE ABUSO

La presente invención se refiere a una forma de administración termoconformada por medio de extrusión sin alteración de la coloración a prueba de
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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
30 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

23
33

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 inadmisible 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 precede 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 por medio de extrusión sin alteración de la coloración 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 desmenuzado 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 desmenuzado 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 opioide, 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), alilprodina, alfaprodina, 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-benzodiazepina (alprazolam), 2-dietilaminopropiofenona (anfepramona), (±)-a-metil-fenetilamina (anfetamina), 2-(a-metilfenetilamino)-2-fenilacetoniitrilo (anfetaminil),

ácido 5-etil-5-isopentilbarbitúrico (amobarbital), anileridina, apocodeina, 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-4,5*a*-epoxi-7*a*[(*S*)-
 5 1-hidroxi-1,2,2-trimetil-propil]-6-metoxi-6,14-*endo*-etanomorfinan-3-ol (buprenorfina),
 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 (clorodiazepoxido), 7-cloro-1-metil-5-fenil-1*H*-1,5-
 10 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 (clotiacepam), 10-cloro-11*b*-(2-clorofenil)-
 2,3,7,11*b*-tetrahidrooxazolo[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-6(5*H*)-ona (cloxazolam), (-)-metil-
 15 [3*β*-benzoiloxi-2*β*-(1*aH*,5*aH*)-tropancarboxilato] (cocaina), 4,5*a*-epoxi-3-metoxi-17-metil-
 7-morfinen-6*a*-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
 (deloracepam), desomorfina, dextromoramida, (+)-(1-bencil-3-dimetilamino-2-metil-1-
 fenilpropil)propionato (dextropropoxifeno), dezocina, diampromida, diamorfona,
 20 7-cloro-1-metil-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (diazepam), 4,5*a*-epoxi-3-
 metoxi-17-metil-6*a*-morfinanol (dihidrocodeína), 4,5*α*-epoxi-17-metil-3,6*a*-morfinandiol
 (dihidromorfina), dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, dioxafetil butirato,
 dipipanona, (6*aR*,10*aR*)-6,6,9-trimetil-3-pentil-6*a*,7,8,10*a*-tetrahidro-6*H*-
 benzo[*c*]cromen-1-ol (dronabinol), eptazocina, 8-cloro-6-fenil-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-
 25 *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] (loflacepato de etilo),
 4,5*α*-epoxi-3-etoxi-17-metil-7-morfinen-6*α*-ol (etil morfina), etonitaceno, 4,5*α*-epoxi-7*α*-
 (1-hidroxi-1-metilbutil)-6-metoxi-17-metil-6,14-*endo*-eteno-morfinan-3-ol (etorfina), *N*-
 etil-3-fenil-8,9,10-trinorbornan-2-ilamina (fencamfamina), 7-[2-(*α*-metil-
 30 fenetilamino)etil]-teofilina (fenetilina), 3-(*α*-metilfenetilamino)propionitrilo (fenproporex),
N-(1-fenetil-4-piperidil)propionanilida (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-11*b*-(2-fluorofenil)-2,3,7,11*b*-

tetrahydro[1,3]oxazolo[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6(5*H*)-ona (haloxazolam), heroína,
 4,5 α -epoxi-3-metoxi-17-metil-6-morfinanona (hidrocodona), 4,5 α -epoxi-3-hidroxi-17-
 metil-6-morfinanona (hidromorfona), hidroxipetidina, isometadona, hidroximetil
 morfinona, 11-cloro-8,12b-dihidro-2,8-dimetil-12b-fenil-4*H*-[1,3]oxazino[3,2-
 5 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,
 lofentanil, 6-(2-clorofenil)-2-(4-metil-1-piperazinilmetileno)-8-nitro-2*H*-imidazo[1,2-
 10 a][1,4]benzodiazepin-1(4*H*)-ona (loprazolam), 7-cloro-5-(2-clorofenil)-3-hidroxi-1*H*-1,4-
 benzodiazepin-2(3*H*)-ona (lorazepam), 7-cloro-5-(2-clorofenil)-3-hidroxi-1-metil-1*H*-1,4-
 benzodiazepin-2(3*H*)-ona (lormetazepam), 5-(4-clorofenil)-2,5-dihidro-3*H*-imidazo[2,1-
 a]isoindol-5-ol (mazindol), 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepina
 (medazepam), *N*-(3-cloropropil)- α -metilfenetilamina (mefenorex), meperidina,
 15 dicarbamato de 2-metil-2-propiltrimetileno (meprobamato), meptazinol, metazocina,
 metilmorfina, *N*, α -dimetilfenetilamina (metamfetamina), ($\pm$)-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-dietil-5-metil-2,4-piperidindiona (metiprilona), metopon, 8-cloro-
 20 6-(2-fluorofenil)-1-metil-4*H*-imidazo[1,5-*a*][1,4]benzodiazepina (midazolam), 2-
 (benzhidrilsulfinil)acetamida (modafinil), 4,5 α -epoxi-17-metil-7-morfinen-3,6 α -diol
 (morfina), mirofina, ($\pm$)-*trans*-3-(1,1-dimetilheptil)-7,8,10,10 α -tetrahydro-1-hidroxi-6,6-
 dimetil-6*H*-dibenzo[*b,d*]pirano-9(6 α *H*)-ona (nabilone), nalbufina, nalorfina, narceína,
 nicomorfina, 1-metil-7-nitro-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (nimetazepam), 7-
 25 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-tetrahydro-2-
 30 metil-11b-feniloxazolo[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-6-(5*H*)-ona (oxazolam), 4,5 α -epoxi-14-
 hidroxi-3-metoxi-17-metil-6-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 (pernolina), 1,2,3,4,5,6-
 hexahidro-6,11-dimetil-3-(3-metil-2-butenil)-2,6-metano-3-benzazocin-8-ol
 35 (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)benzhidril alcohol (pipradrol), 1'-(3-ciano-3,3-difenilpropil)[1,4'-bipiperidina]-4'-carboxamida (piritramida), 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-alil-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 oxicodona, 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 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 ablandamiento de al menos 60°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 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 20 hasta el 99,9% en peso, especialmente preferible de al menos el 30% en peso, muy especialmente preferible de al menos el 40%, en relación al peso total de la forma de administración.

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 hidroxipropilmetilcelulosa o 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 -tocoferol.

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 tritución 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)-(e) 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, 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
25
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.

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 estornudos. 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
30 ihre Inhaltsstoffe" del profesor Dr. Hildebert Wagner, 2ª edición revisada, Editorial 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, derivados de capsaicina, como N-vanilil-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
15 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 inyectarlo. 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 aumenta la viscosidad seleccionados 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, preferiblemente 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 (Meyproгат 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 $\geq 5\text{mg}$ 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 espacialmente 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.

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.

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 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.

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, 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.

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 ningún efecto en el organismo.

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 apomorfina 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-2003/0064099 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 a prueba de abuso según la invención se prepara mediante el termomoldeo con ayuda de una extrusora, sin que se observe al mismo tiempo una alteración de la coloración del extrudido.

Para examinar la medida de la alteración de la coloración mediante este termomoldeo, se determina primero la coloración de la mezcla de los componentes de partida de los que consta la forma de administración, sin adición de un componente colorante, como por ejemplo un pigmento colorante o un componente con coloración propia (por ejemplo α -tocoferol). Esta composición entonces se termomoldea, llevándose a cabo todas las etapas del procedimiento inclusive el enfriamiento del extrudido a atmósfera de gas inerte. En comparación con esto se prepara la misma composición con el mismo procedimiento pero sin la atmósfera de gas inerte. A partir de la composición inicial de la forma de administración preparada según la invención y

de la forma de administración preparada para la comparación se determina la coloración. La determinación tiene lugar con ayuda del "Munsell Book of Colour" de Munsell Colour Company Baltimore, Maryland, EE. UU., Edición 1966. Si la coloración de la forma de administración termoconformada según la invención tiene una coloración con el nº de identificación N 9,5, pero como máximo una coloración con el nº de identificación 5Y 9/1, se clasifica el termomoldeo como "sin alteración de la coloración". Si la forma de administración tiene una coloración con el nº de identificación 5Y 9/2 o mayor según el Munsell Book of Colour se clasifica el termomoldeo como "con alteración de la coloración".

Sorprendentemente, las formas de administración sólidas a prueba de abuso según la invención no tienen ninguna alteración de la coloración clasificable según la clasificación presente, cuando el procedimiento de preparación completo se realiza a atmósfera de gas inerte, preferiblemente a atmósfera de nitrógeno con ayuda de una extrusora para el termomoldeo.

Otro objeto de la presente invención es, por tanto, un procedimiento para la preparación de las formas de administración a prueba de abuso según la invención, caracterizado porque

z) se mezclan los componentes (A), (B), (C) y el componente opcionalmente presente (D), así como también los componentes opcionalmente presentes a) a f) conjuntamente o, si es necesario, se mezclan por separado usando el componente (C) y opcionalmente (D),

y) se calienta la mezcla resultante o las mezclas resultantes en la extrusora al menos hasta el punto de ablandamiento del componente (C) y se extruden aplicando una fuerza a través de la abertura de salida de la extrusora,

x) se separa en unidades el extrudido aún plástico y se moldea en la forma de administración o

w) se moldea el extrudido separado en unidades enfriado y opcionalmente recalentado en la forma de administración,

realizándose las etapas del procedimiento y) y x) y opcionalmente las etapas del procedimiento z) y w) a atmósfera de gas inerte, preferiblemente a atmósfera de nitrógeno.

El mezclado de los componentes según la etapa del procedimiento z) puede tener lugar también ya en la 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, puede tener lugar opcionalmente para cada uno en un equipo mezclador conocido por el experto en la técnica. El equipo mezclador puede ser por ejemplo una mezcladora de rodillos, una mezcladora de agitación, una mezcladora de fuerzas de cizalla, o una mezcladora tipo Eirich.

5 Preferiblemente, antes del mezclado con los otros componentes se proporciona al componente (C) y al componente (D) opcionalmente presente un antioxidante según la invención. Esto puede tener lugar mediante el mezclado de tanto el componente (C) como el antioxidante, preferiblemente disolviendo o suspendiendo el antioxidante en un agente disolvente ligeramente líquido y mezclando homogéneamente esta
10 disolución o suspensión con el componente (C) y el componente (D) opcionalmente presente y eliminando el agente disolvente mediante secado, preferiblemente a atmósfera de gas inerte.

 Para la preparación de las formas de administración según la invención, que contienen subunidades con otras sustancias auxiliares que impiden o dificultan el
15 abuso, las mezclas según z) pueden extrudirse conjuntamente o por separado.

 En cualquier caso, la mezcla o las mezclas, preferiblemente en forma de líquido fundido, calentadas en la extrusora hasta al menos el punto de ablandamiento del componente (C), se extruden fuera de la extruidora a través de una tobera con al
 menos un orificio.

20 Preferiblemente se utilizan, para la realización del procedimiento según la invención, extrusoras convencionales, especialmente preferible máquinas de extrusión de husillo sin fin, que están equipadas tanto con uno como con dos husillos.

 Preferiblemente la extrusora tiene al menos dos zonas de temperatura, teniendo lugar el calentamiento de la mezcla hasta al menos el punto de ablandamiento del
25 componente (C) en la primera zona, que está conectada a una zona de entrada y opcionalmente de mezclado. El caudal de la mezcla se sitúa preferiblemente de 2,0 kg hasta 8,0 kg/hora.

 Tras el calentamiento hasta al menos el punto de ablandamiento del componente (C) se hace avanzar la mezcla fundida con ayuda de los husillos, se continúa
30 homogeneizando, se comprime o compacta, de manera que justo antes de la salida por la tobera de la extruidora tiene una presión mínima de 5 bar, preferiblemente de al menos 10 bar, y se extrude a través de la tobera como barra de extrusión o barras de extrusión dependiendo de cuántos orificios tenga la tobera. La geometría de la tobera o la geometría de los orificios pueden elegirse libremente. De esta manera, la tobera o
35 los orificios pueden tener una sección redonda, oblonga u oval, presentando la sección

redonda preferiblemente un diámetro de 0,1 mm a 15 mm, la sección oblonga preferiblemente una dimensión longitudinal de 21 mm y una dimensión transversal de 10 mm. Preferiblemente, la tobera o los orificios tienen una sección transversal redonda. La camisa de la extrusora utilizada según la invención puede calentarse o 5 enfriarse. La atemperación correspondiente, es decir, el calentamiento o enfriamiento, depende de que la mezcla que tiene que extrudirse presente al menos una temperatura media (temperatura del producto) correspondiente a la temperatura de ablandamiento del componente (C) y no supere una temperatura, a la que el principio activo susceptible de abuso que se procesa pueda sufrir daños. Preferiblemente se 10 ajusta la temperatura de la mezcla que se tiene que extrudir por debajo de 180°C, preferiblemente por debajo de 150°C, pero al menos a la temperatura de ablandamiento del componente (C).

Tras la extrusión de la mezcla fundida y opcionalmente el enfriamiento de la barra extrudida o barras extrudidas tiene lugar, preferiblemente, un desmenuzado de los 15 extrudidos. Este desmenuzado puede realizarse preferiblemente mediante el corte de los extrudidos por medio de cuchillos de movimiento homólogo o giratorio, talladora por chorro de agua, alambres, cuchillas o con ayuda de talladoras por láser.

Para un almacenamiento intermedio o almacenamiento final del extrudido opcionalmente separado en unidades o de la forma final de la forma de administración 20 según la invención no se necesita una atmósfera de gas inerte.

El extrudido separado en unidades puede peletizarse con métodos convencionales o compactarse en comprimidos, para darle la forma final a la forma de administración. Pero también es posible no separar en unidades el extrudido con forma de barra y moldearlo en su forma final con ayuda de rodillos de calandria, que tienen huecos 25 enfrentados sobre su camisa de rotación, preferiblemente en un comprimido, y separar en unidades con ayuda de métodos convencionales.

Si el extrudido opcionalmente separado en unidades no debe moldearse inmediatamente en la forma final, sino que debe enfriarse para su almacenamiento, hay que proporcionar una atmósfera de gas inerte tras el almacenamiento, 30 preferiblemente una atmósfera de nitrógeno, que tiene que mantenerse durante un calentamiento del extrudido almacenado hasta la plastificación y el moldeo definitivo en la forma de administración.

La acción de la fuerza en la extrusora sobre la mezcla al menos plastificada se ajusta mediante el control de la velocidad de rotación del dispositivo de avance en la 35 extrusora y la geometría del mismo y mediante el dimensionado de la abertura de

salida, de tal manera que, preferiblemente antes de la extrusión inminente de la mezcla plastificada, se genera en la extrusora la presión necesaria para ello. Mediante ensayos previos sencillos pueden determinarse para cada una de las composiciones los parámetros de extrusión necesarios que conducen a una forma de administración con una dureza de al menos 500 N.

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 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.

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 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.

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 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 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 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 principio activo o los principios activos se encuentra(n) espacialmente separado(s) de 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.

5 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
10 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
15 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
20 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).

25 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),
30 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
35 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).

- 5 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.

- 10 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
- 15 dureza según la invención.

- 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
- 20 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 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
- 25 esta cubierta (E) al menos una abertura para la liberación del principio activo en el área de la subunidad (X).

- 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
- 30 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 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).

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 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.

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.

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, 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 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 alquilenos), poli(tereftalatos de alquilenos), poli(alcoholes vinílicos), poli(éteres vinílicos), poli(ésteres vinílicos), polivinilos halogenados, poliglicólicos, polisiloxanos así como 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, 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), 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 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), polihidroxialcanoatos, especialmente polihidroxibutiratos, 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, polioxilalquilenglicoles, 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 del grosor de la capa de 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 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 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 poli(met)acrílico y/o los derivados de 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 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 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 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 polímero 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 centrado.

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.

Ejemplo 1:

Componentes	Por cada comprimido	Mezcla básica total
Clorhidrato de tramadol	100,0 mg	1495,0 g
Poli(óxido de etileno), NF, PM 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	167,8 mg	2508,6 g
Hidroxipropilmetilcelulosa 100 000 m Pas	33,5 mg	500,8 g
Polietilenglicol (PEG 6000)	33,5 mg	500,8 g
Butilhidroxitoluol (BHT)	0,2 mg	3,0 g
Peso total	335,0 mg	5008,2 g

La cantidad de BHT indicada se disolvió en etanol (96%), de manera que se
 5 obtuvo una disolución etanólica al 7,7% (m/m). Ésta se mezcló primero con 150 g de
 poli(óxido de etileno) en una mezcladora rápida durante 30 minutos y a continuación
 se añadió la cantidad restante de poli(óxido de etileno) y se agitó de nuevo durante 30
 minutos. Se secó la masa a 40°C durante 12 horas.

Se añadieron todos los componentes restantes y se mezclaron en una
 10 mezcladora de caída libre durante 15 minutos. Se dosificó la mezcla de polvo en una
 extrusora. Para la extrusión se utilizó una extrusora de doble husillo de la empresa
 Leistritz (Nuremberg) del tipo Micro 27 GL 40 D, diámetro del husillo 18 mm. Se
 utilizaron husillos con extremos de husillo romos, estando el hexágono de maniobra
 interior en el extremo de los husillos cerrado con una caperuza. Como tobera sirve una
 15 tobera redonda que se puede calentar con un diámetro de 8 mm. Todo el
 procedimiento se llevó a cabo a atmósfera de N₂.

Para la extrusión se eligieron los siguientes parámetros:

20 Velocidad de los husillos: 100 Upm
 Caudal: 4 kg/h
 Temperatura del producto: 125°C
 Temperatura de la camisa: 120°C

El extrudido aún caliente se enfrió a atmósfera de nitrógeno. La barra enfriada se aisló en comprimidos de dos planos.

La dureza de los comprimidos se determinó según el método descrito anteriormente. No apareció ninguna rotura con la acción de una fuerza de 500 N. El
5 comprimido no pudo desmenuzarse ni utilizando un martillo, ni con la ayuda de un mortero y una mano de mortero.

Se determinó la coloración de la barra enfriada o de los 10 comprimidos separado en unidades a partir de la misma con la ayuda del MUNSELL BOOK OF
10 COLOUR como N 9,5/, de manera que la forma de administración preparada según el procedimiento según la invención no presentó ninguna alteración de la coloración por el termomoldeo con ayuda de una extrusora.

63

REIVINDICACIONES

1. Forma de administración termoconformada mediante extrusión, sin alteración de la coloración, a prueba de abuso, caracterizada porque tiene, además de uno o más principios (A) activos susceptibles de abuso, así como
5 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
10 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.
- 15 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, poli(cloruro de vinilo), policarbonato, poliestireno, poliacrilato, copolímeros y mezclas de los mismos, preferiblemente
20 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
25 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
30 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.

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.
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 irrita las fosas nasales y/o la faringe,
 - (b) al menos un agente que aumenta la viscosidad, que con ayuda de una 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 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 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 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* (pimienta).

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, xantorizol, capsaicinoides, 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 (K1A96) 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, nalmeveno, 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.
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.
22. Forma de administración según una de las reivindicaciones 12 a 21, caracterizada porque el componente (e) es al menos un colorante fisiológicamente aceptable.
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.
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. 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.

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.
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
- z) 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),
- y) se calientan la mezcla resultante o las mezclas resultantes en la extrusora al menos hasta el punto de ablandamiento del componente (C) y se extruden mediante la aplicación de fuerza a través de la abertura de salida de la extrusora,
- x) se separa en unidades el extrudido aún plástico y se moldea en la forma de administración o
- w) el extrudido separado en unidades enfriado y opcionalmente recalentado se moldea en la forma de administración,
- realizándose las etapas del procedimiento y) y x) y opcionalmente las etapas del procedimiento z) y w) a atmósfera de gas inerte.
29. Procedimiento según la reivindicación 28, caracterizado porque el mezclado de los componentes según z) tiene lugar ya en la extrusora a atmósfera de gas inerte.
30. Procedimiento según la reivindicación 28 ó 29, caracterizado porque las mezclas según z) se extruden conjuntamente o por separado.
31. Procedimiento según una de las reivindicaciones 28 a 30, caracterizado porque la mezcla o las mezclas según z) se extruden a través de una tobera con al menos un orificio.
32. Procedimiento según una de las reivindicaciones 28 a 31, caracterizado porque el extrudido se separa en unidades mediante golpeo.
33. Procedimiento según una de las reivindicaciones 28 a 32, caracterizado porque el extrudido tiene forma de barra y, con ayuda de rodillos de calandria de

01
00
70
60

movimiento inverso, que tienen huecos enfrentados sobre su camisa de rotación, y se moldea y se separa en unidades.

- 5
- 34. Procedimiento según una de las reivindicaciones 28 a 32, caracterizado porque el extrudido que se puede separar en unidades se peletiza o se compacta en comprimidos.
 - 35. Procedimiento según una de las reivindicaciones 28 a 34, caracterizado porque se utiliza una atmósfera de gas inerte de nitrógeno.
 - 36. Forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 27, que se puede obtener según una de las reivindicaciones 28 a 35.

-
ita
6**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 un procedimiento para la preparación de la misma.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

PCT

An:

KUTZENBERGER, Helga
KUTZENBERGER & WOLFF
Theodor-Heuss-Ring 23
D-50668 Köln
ALLEMAGNE

EINGETRAGEN

19. JAN. 2006

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG
DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
BERICHTS ZUR PATENTIERBARKEIT

(Regel 71.1 PCT)

Absendedatum

(Tag/Monat/Jahr)

18.01.2006

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts

GRA3188-1PCT

WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/008792

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 Fax: 523656 eppm@d

Bevollmächtigter Bediensteter

Pfützner, G

Tel. +49 89 2399-8032



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 des Patentwesens)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts GRA3188-1PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Formblatt PCT/PEA416	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2004/008792	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, A61K31/515, A61K31/485, 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 607 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/des elektronischen Datenträger(s) angeben), der/die ein Sequenzprotokoll und/oder die dazugehörigen Tabellen enthält/enthalten, nur in computerlesbarer 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 18.01.2006	
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Toulacis, C Tel. +49 89 2399-	



INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/008792

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

1-36 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-36 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.

73
15

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT
ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT**

Internationales Aktenzeichen:
PCT/EP2004/008792

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 1-36 |
| | Nein: Ansprüche |
| Erfinderische Tätigkeit (IS) | Ja: Ansprüche 1-36 |
| | Nein: Ansprüche |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche: 1-36 |
| | Nein: Ansprüche: |

2. Unterlagen und Erklärungen (Regel 70.7):

siehe Beiblatt



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/008792

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/20 A61K31/515 A61K31/485 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 Apr 11 2003 (2003-04-10) the whole document	1-36
A	US 2003/124185 A1 (WRIGHT CURTIS ET AL) 3 July 2003 (2003-07-03) the whole document	1-36

☐ 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 doubts 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.

8 document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 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 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Toulacis, C

PCT

ANTRAG

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

Vom Anmeldeamt auszufüllen

Internationales Aktenzeichen

Internationales Anmeldedatum

Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts (falls gewünscht)
(max. 12 Zeichen) GRA3188-1PCT

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.)

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
D-52078 Aachen

Telefonnr.:

+49-241/569-0

Telefaxnr.:

+49-241/569-2655

Fernschreibnr.:

Registrierungsnr. 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

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 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 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-Heuss-Ring 23
D-50668 Köln

Telefonnr.:

+49-221-973 111 0

Telefaxnr.:

+49-221-973 111 10

Fernschreibnr.:

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.)

Registrierungsnr. 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.)

Registrierungsnr. 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.)

Registrierungsnr. 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.)

Registrierungsnr. 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, Helga, Dr.
Kutzenberger & Wolff
Theodor-Hauss-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-, eurasisches, europäisches oder OAPI-Patent), für die die bezeichnete Person Anmelder ist.

Fortsetzung von Feld Nr. VI:

Als weitere Prioritäten werden beansprucht:

24. Dezember 2003 (24.12.2003)

Deutsche Patentanmeldung 103 61 596.2

- (iii) Wenn der in Feld Nr. II oder III genannte Erfinder oder Erfinder/Anmelder nicht für alle Bestimmungsstaaten 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-, eurasisches, europäisches oder OAPI-Patent), für die die bezeichnete Person Erfinder ist.

Glt 3204

- (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 Bestimmungsstaat als Anmeldung für ein Zusatzpatent oder -zertifikat, einen Zusatzerfinderschein 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", "Zusatzerfinderschein" oder "Zusatzgebrauchszertifikat", das Aktenzeichen 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 Aktenzeichen und das Anmeldedatum der Hauptanmeldung an (Regeln 4.11 Absatz a Ziffer iv und 49bis.1 Absatz d).

Feld Nr. V BESTIMMUNGEN

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.

Dennoch 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

(Obenstehende Kästchen können angekreuzt werden, um die betreffenden Bestimmungen (unwiderruflich) 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. VI PRIORITÄTSANSPRUCH

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

Anmeldedatum der früheren Anmeldung (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	Ist die frühere Anmeldung eine:		
		ationale Anmeldung: Staat oder Mitglied der WTO	regionale Anmeldung:* regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldeamt
Zeile (1) 06. August 2003 (06.08.2003)	103 36 400.5	DE (GRA 3188)		
Zeile (2) 01. Juli 2004 (01.07.2004)	10 2004 032 051.9	DE (GRA 3239)		
Zeile (3) 22. April 2004 (22.04.2004)	10 2004 020 220.6	DE (GRA 3223)		

- ☒ Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.

Das Anmeldeamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben bezeichneten 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 Anmeldeamt 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 Mitgliedstaat der Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentums oder Mitglied der Welthandelsorganisation ist und für den oder das die frühere Anmeldung eingereicht wurde:

Feld Nr. VII INTERNATIONALE 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 Zweibuchstaben-Code 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) Aktenzeichen Staat (oder regionales Amt)

Feld Nr. VIII ERKLÄRUNGEN

Die Felder Nr. VIII (i) bis (v) enthalten die folgenden Erklärungen (Kreuzen Sie unten die entsprechenden Kästchen 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 Ausnahmen von der Neuheitsschädlichkeit | : |

Feld Nr. IX KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE

Diese internationale Anmeldung enthält:

(a) auf Papier, die folgende Anzahl Blätter:

Antrag (inklusive Erklärungsblätter) :	5
Beschreibung (ohne Sequenzprotokoll und/oder diesbezügliche Tabellen) :	36
Ansprüche :	7
Zusammenfassung :	1
Zeichnungen :	1
Teilanzahl :	50
Sequenzprotokoll :	
diesbezügliche Tabellen :	
<i>(für beide, Anzahl der Blätter, soweit auf Papier eingereicht wird, unabhängig davon, ob zusätzlich auch in computerlesbarer Form eingereicht wird; siehe unter (c))</i>	
Gesamtanzahl :	50

(b) ☐ ausschließlich in computerlesbarer Form (Abschnitt 801(a)(i))

- (i) ☐ Sequenzprotokoll
(ii) ☐ diesbezügliche Tabellen

(c) ☐ auch in computerlesbarer Form (Abschnitt 801(a)(ii))

- (i) ☐ Sequenzprotokoll
(ii) ☐ diesbezügliche Tabellen

Art und Anzahl der Datenträger (Diskette, CD-ROM, CD-R oder sonstige) auf denen sich befinden

- (i) ☐ Sequenzprotokoll:
(ii) ☐ diesbezügliche 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 (kreuzen 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 | : | |
| 3. ☐ Original einer allgemeinen Vollmacht | : | |
| 4. ☒ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden): 41660 | : | 1 |
| 5. ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift | : | |
| 6. ☐ Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer(n) gekennzeichnet: | : | |
| 7. ☐ Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache: | : | |
| 8. ☐ Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material | : | |
| 9. ☐ Sequenzprotokoll in computerlesbarer 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 angekreuzt 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 computerlesbarer 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)(ii) oder (c)(ii) in der linken Spalte angekreuzt 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 VERTRETERS

Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.

Köln, 03.08.2004

Dr. Felix Wolff
Patentanwalt

Vom Anmeldeamt 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 Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben	

Vom Internationalen Büro auszufüllen

Datum des Eingangs des Aktenexemplars
beim Internationalen Büro:

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1) SOLICITUD DE:			
☒ Patente de invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☒ Capítulo I.		☐ Capítulo II.	
2) SOLICITANTE (71)	Nombre: GRÜNENTHAL GMBH Dirección: Zieglerstr.6; D-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@clarkemodet.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; 3. ARKENAU-MERI/E, Elisabeth Dirección: 1. Burghöhenweg 5, 52080 Aachen, Alemania; 2. Blücherplatz 7, 52068 Aachen, Alemania; 3. Stadtwaldgürtel 50; D-50931, Köln, Alemania Nacionalidad o Domicilio: Todos los anteriores, alemanes		
5) PCT (86) Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/008792 Fecha: Agosto 5, 2004 Publicación Internacional No. WO2005/016313 A Fecha: Feb. 24, 2005			
6) Título (54) <u>ANÁLOGOS DE 4-(METILSULFONILAMINO)FENILO COMO</u> <u>ANTAGONISTAS VANILLOIDES QUE MUESTRAN EXCELENTE ACTIVIDAD ANALGÉSICA Y</u> <u>COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN LOS MISMOS.</u>			
7) Clasificación Internacional: A61K 9/20, 31/515, 31/485, 31/5513			
8) PRIORIDAD	33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
		Agosto 5, 2003	102 26 400 5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 7,696
FECHA : ENERO 30 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

EMITENTE	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	6,589,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	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. _____

84

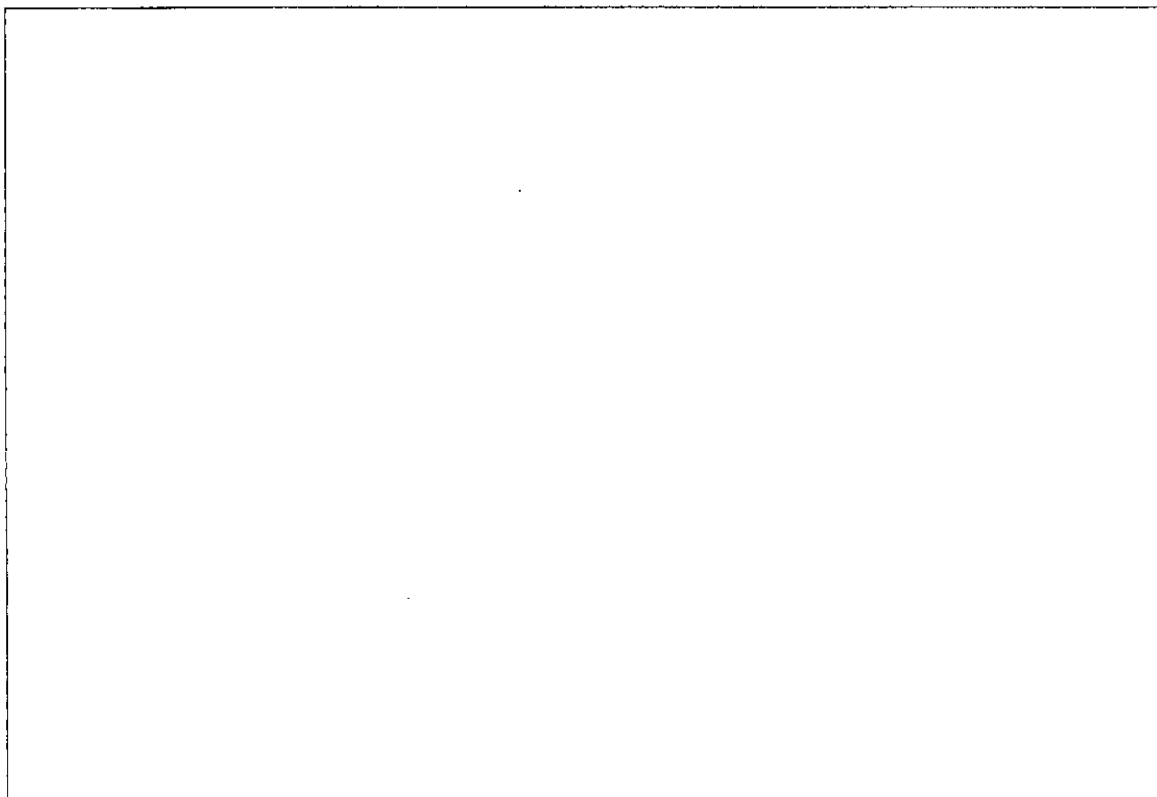
[Handwritten signature]

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, Dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicación, Dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite 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 internacional WO 2005/003084 A – Inicialmente presentada a nombre de Digitalbiotech Co. Ltda., cedida a Grünenthal. Se presentará posteriormente la cesión respectiva
 2. Reporte internacional de búsqueda

11) FIGURA CARACTERÍSTICA:



12) Solicitud concesión de la patente,

NOMBRE: DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:

[Handwritten signature]

**FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES
2000-10**

1) SOLICITUD DE:

☒ Corrección de error material

☐ Modificación a una solicitud

2) SOLICITANTE

Nombre: GRÜNENTHAL
GMBH
Dirección: Zieglerstr.6; D-
52078 Aachen, Alemania
Nacionalidad o domicilio:
Aachen, Alemania
Lugar de constitución:
Alemania

Teléfono: **Fax:**
E. Mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT: ☐

C.E. ☐ OTRO ☒

NÚMERO _____

**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@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT: ☐

C.E. ☐ OTRO ☐

NÚMERO: 41.654.882
TP: 20824 CSJ

4) NUMERO DE EXPEDIENTE: 06010044

5) DESCRIPCIÓN DE LA CORRECCIÓN O MODIFICACIÓN SOLICITADA:

Se incurrió en un error involuntario en la solicitud inicial al citar la información de la solicitud internacional como PCT/EP2004/008792, siendo lo correcto como sigue:

Solicitud Internacional No. PCT/KR2004/001641 Fecha: Julio 2, 2004

Publicación Internacional No. WO2005/003084 A1 Fecha: Enero 13, 2005

Presentamos nuevo petitorio que reemplaza el inicialmente presentado corrigiendo el error.

6) Comprobante de pago No. 06-22,666 Fecha: Marzo 21, 2006

7) Anexos:

☒ Comprobante de la tasa

☐ Poderes, si fuere el caso

☐ Certificado de Existencia y Representación legal, cuando el solicitante

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 22.666
FECHA : MARZO 21 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	49047272	17/03/2006	9,950.000.00

***** CONCEPTO *****

Nº.	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
12	MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	95,000.00
TOTAL :		\$ 95,000.00

SON: NOVENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

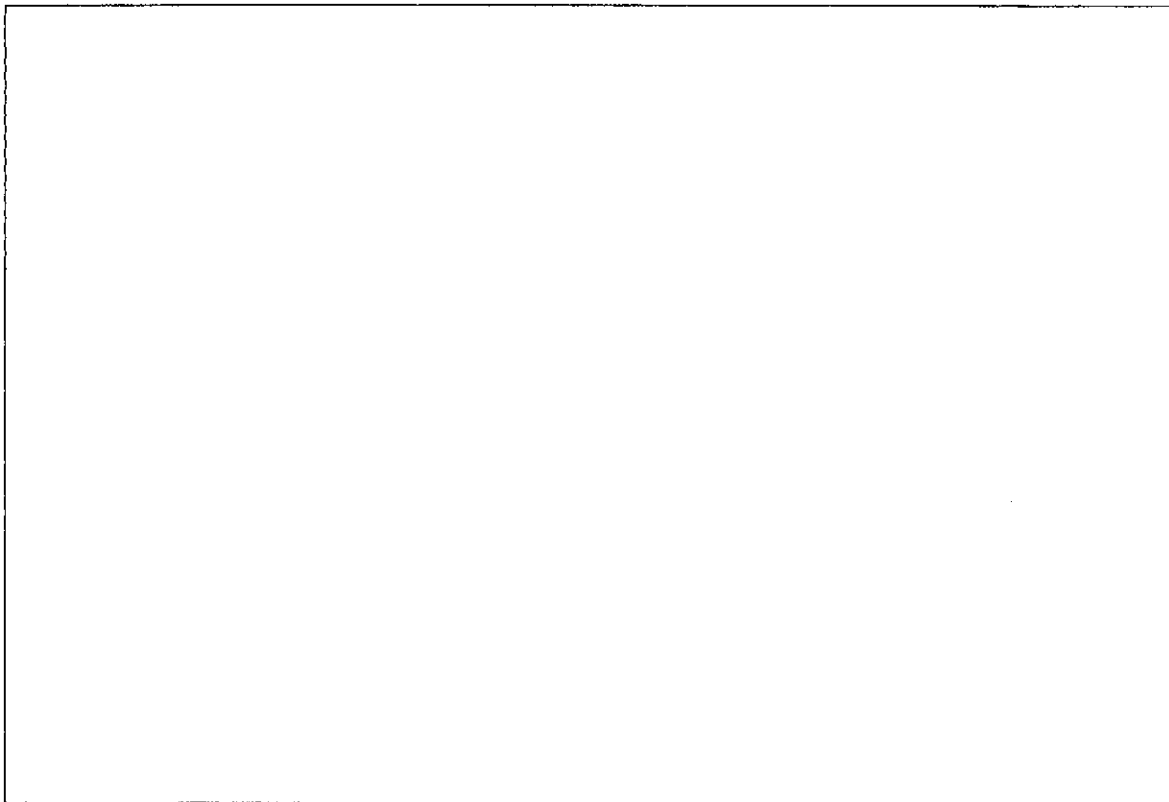
1) SOLICITUD DE:			
☒ Patente de invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☒ Capítulo I.		☐ Capítulo II.	
2) SOLICITANTE (71)	Nombre: GRÜNENTHAL GMBH Dirección: Zieglerstr.6; D-52078 Aachen, Alemania Nacionalidad o domicilio: Aachen, Alemania Lugar de constitución: Alemania		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT: ☒ 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@clarkemodet.com.co		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT: ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ NÚMERO: 41.654.882 TP: 20824 CSJ
4) INVENTOR (ES) (72)	Nombre: 1. LEE, Jee Woo; 2. KIM, Young, Ho; 3. KIM, Hee; 4. CHOI, Hyun Kyung; 5. HA, Hee Jin Dirección: Todos los anteriores: 1227 Singil-dong, Danwon-gu, Ansan-si, Gyeonggi-do 425-838, Corea. Nacionalidad o domicilio: Todos los anteriores, Coreanos		
5) PCT (86) Solicitud Internacional No. PCT/KR2004/001641 Fecha: Julio 2, 2004 Publicación Internacional No. WO2005/003084 A1 Fecha: Enero 13, 2005			
6) Título (54) <u>ANÁLOGOS DE 4-(METILSULFONILAMINO)FENILO COMO ANTAGONISTAS VANILLOIDES QUE MUESTRAN EXCELENTE ACTIVIDAD ANALGÉSICA Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN LOS MISMOS.</u>			
7) Clasificación Internacional: A61K 9/20, 31/515, 31/485, 31/5513			
8) PRIORIDAD	33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud

10)

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☐ Documento que acredite 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, Dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicación, Dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite 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. Reporte internacional de búsqueda

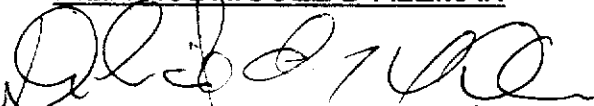
11) FIGURA CARACTERÍSTICA:



12) Solicitud concesión de la patente,

NOMBRE: DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:



Nº C. 41.654.882 de Registro, TD 20824 CC.

copy on file

89

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radreceson : 06010044 00000002 Folios: 2
Fecha (AM): 2006-03-23 17:21:54
Trámite : 111 PCT-441747 37a FASE NAOI 329 COMPLETEN
Dependencia: Eje División de NUEVAS CREACIONES

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

SEÑORES
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

EXPEDIENTE No. 06010044 /
PCT/KR2004/001641
FECHA DE LA SOLICITUD: Febrero 2, 2006
SOLICITANTE: GRÜNENTHAL GMBH
TITULO: ANÁLOGOS DE 4-(METILSULFONILAMINO) FENILO
COMO ANTAGONISTAS VANILLOIDES QUE MUESTRAN
EXCELENTE ACTIVIDAD ANALGÉSICA Y COMPOSICIONES
FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN LOS MISMOS.

ASUNTO: PRESENTACIÓN DE DOCUMENTO DE CAMBIO DE
NOMBRE

- DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante, por el presente escrito me permito allegar copia de la notificación del cambio del solicitante de DIGITALBIOTECH CO., LTD. a GRÜNENTHAL GMBH, domiciliado en Aachen, Alemania.

Ruego a usted continuar con el presente trámite.

Señor Jefe,


DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
CCR/srr
P. 750

15-FEB-2006 15:28

De-01

T-212 P 002/003 F-123

PCT/KR2004/001641

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

KIM, Young-Kwan
5th Fl., Korean Reinsurance
Building, 80
Soosong-dong, Chongro-Ku
Seoul 110-140
Republic of Korea

Date of mailing (day/month/year)

18 November 2005 (18.11.2005)

Applicant's or agent's file reference

dgt040702

International application No.

PCT/KR2004/001641

International filing date (day/month/year)

02 July 2004 (02.07.2004)

IMPORTANT NOTIFICATION

1. The following indications appeared on record concerning:



the applicant



the inventor



the agent



the common representative

Name and Address

DIGITALBIOTECH CO., LTD

State of Nationality

KR

State of Residence

KR

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:



the person



the name



the address



the nationality



the residence

Name and Address

GRUNETHAL GMBH
Zieglerstrasse 6,
52078 Aachen
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

REGISTRARÍA DE INDUSTRIAS Y COMERCIO
Registación: 06030701 00000000
Fecha VÁLIDA: 2006-10-25 17:40:53
Trámite: 011 PCT-PATENT 378 PASE 0401 401 04281404
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS INVENCIONES

Delegatura de Propiedad Industrial División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

PCT

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD ()	()	()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	(X)
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	(X)
-Descripción de la invención.	()	(X)
-Dibujos de ser estos pertinentes.	()	(X)
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	(X)
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 ()	()	()