

# HUMBERTO RUBIO & CIA.

## ABOGADOS

Cra. 7 # 74 – 64 Oficina 506  
Tel: (571) 3132408 – 3132423 - 3132410 - 3131759  
Fax: (571) 3131647 - 3132367  
E-mail: mail@rubiolawyers.com  
Apartado Aéreo 21848  
Bogotá, D.C. -Colombia

Doctor

**JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ**

**Director de Nuevas Creaciones**

**Superintendencia de Industria y Comercio**

**E. S. D.**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



**No. 10-090010- -00010-0000**

Fecha: 2013-02-27 13:50:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII  
Act. 523 RESPUESTA Folios: 17

|      |                              |                                                                      |
|------|------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| REF: | Expediente No.               | 10-090010                                                            |
|      | Patente de Invención:        | "FORMAS DE DOSIFICACION<br>FARMACEUTICA DE LIBERACION<br>CONTROLADA" |
|      | Solicitud Internacional No.  | PCT/EP2009/000438                                                    |
|      | Clasificación Internacional: | A 61 K 9/20                                                          |
|      | Titular:                     | GRUNENTHAL GMBH                                                      |

### RESPUESTA A REQUERIMIENTO ARTÍCULO 45

**OFICIO No. 18600 NOTIFICADO POR ESTADO DE 23 DE OCTUBRE 2012**

**HUMBERTO RUBIO CAMACHO**, mayor de edad, domiciliado en Bogotá, D.C., identificado con la cédula de ciudadanía número 17'192.062 de Bogotá, abogado graduado portador de la Tarjeta Profesional No. 50.007 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, actuando en carácter de Apoderado de **GRUNENTHAL GMBH**, domiciliado en Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen, Alemania; encontrándome dentro de la debida oportunidad procesal para dar respuesta al auto proferido por su Despacho, mediante Oficio 18600, notificado por fijación en lista 23 de octubre de 2012, y cuya prorroga de termino fue radicada ante ese despacho el 11 de enero de 2013, me permito:

#### Manifestar:

I. En el informe emitido sobre la presente invención, se han formulado las objeciones que a continuación resumimos:

#### 1.- De la solicitud de patente

##### Reivindicaciones (Art 30 D 486)

- Las reivindicaciones hacen referencia a parámetros a obtener, tales como resistencia al quiebre en forma vertical o transversal, lo cual no es lo más adecuado para describir una composición farmacéutica, teniendo en cuenta que dichos parámetros son obtenidos por una composición específica y una forma particular.

- Los términos "compuestos A" y "polímero C", que se encuentran en las reivindicaciones son muy generales y pueden comprender compuestos que no se encuentran revelado en la descripción.

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Expediente No. 10-090010

Pagina 2 de 9

2. Reivindicaciones de Uso (art 14 D 486)

- El contenido de las reivindicaciones 57-58, que trata de “El uso de una forma de dosificación...”, no es patentable, ya que la legislación vigente únicamente contempla los productos o procedimientos como objeto de patente.

3. Excepciones de Patentabilidad (art 20 D 486)

- El contenido de la reivindicación 59 trata de un método de tratamiento que no es patentable, ya se relaciona con métodos de tratamiento aplicados a seres humanos o animales.

4. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determino con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad 25.01.08 se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

| Ítem | Documento     | Título                                         | Fecha de Publicación |
|------|---------------|------------------------------------------------|----------------------|
| D1   | US2006002860  | Forma de dosificación oral resistente al abuso | 05.01.06             |
| D2   | US 2005031546 | Forma de dosificación resistente al abuso      | 10.02.05             |

5. Análisis de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art 18 D486)

- La reivindicación 1 de la presente solicitud se relaciona con una composición que contiene un compuesto A con una resistencia a la rotura de por lo menos 500N en dirección E1 y de menos de 500N de dirección E2.
- El efecto que confiere dicha diferencia no se puede determinar, ya que a lo largo de la descripción no se aprecia un efecto técnico asociado con el hecho de producir tabletas con resistencia a la rotura diferencial.
- Dicho problema ya fue solucionado por D1-D2 que enseñan tabletas muy duras que contiene opioides que no se rompen con fuerzas de 500N y que tienen un buen perfil de disolución.
- No se aprecia un efecto sorprendente o mejorado de las soluciones reivindicadas en comparación con lo revelado en el estado de la técnica.

6. Conclusión:

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

| Ítem | Documento     | Reivindicaciones afectadas | Requisito que Afecta |
|------|---------------|----------------------------|----------------------|
| D1   | US2006002860  | 1-56                       | Nivel Inventivo      |
| D2   | US 2005031546 | 1-56                       | Nivel Inventivo      |

**II.- En contestación a las observaciones anteriores, manifestamos lo siguiente:**

**1) De las Reivindicaciones:**

**1.1.** Se anexa un nuevo capítulo reivindicatorio (1-56). Teniendo en cuenta las observaciones expuestas por el examinador, en la acción oficial, se han corregido las reivindicaciones de forma que definan y precisen de manera clara y concisa el objeto y la materia reclamada. Adicionalmente, nos permitimos informar que las modificaciones realizadas a las reivindicaciones están enteramente sustentadas en la memoria descriptiva de la presente solicitud y no contienen materia que no haya sido incluida anteriormente, es decir no incluye materia nueva.

**1.2.** El examinador considera que la forma de dosis farmacéutica de la reivindicación 1 fue definida mediante parámetros a obtener y que debiera, más bien, ser caracterizada por los componentes y proporciones específicas de la misma.

Más aún, sostiene que los términos “compuesto farmacológicamente activo (A)” y “polímero (C)” eran muy generales y que, por lo tanto, (A) y (C) podrían comprender compuestos que no son divulgados en la presente solicitud.

Teniendo en cuenta lo anterior, se ha modificado la reivindicación 1 de la siguiente forma:

*Una forma de dosis farmacéutica con liberación controlada de un compuesto farmacológicamente activo (A) contenido en la misma, teniendo la forma de dosis farmacéutica una resistencia a rotura B1 de la menos 500 N en dirección de extensión E1 y con una resistencia a rotura B2 de menos que 500 N en dirección de extensión E2; donde*

- una porción de la superficie de la forma de dosis farmacéutica es convexa, otra porción de su superficie en cóncava; y*
- el compuesto farmacológicamente activo (A) es una sustancia sicotrópicamente activa; y*
- el contenido del compuesto farmacológicamente activo (A) es al menos 0,5% en peso, basado en el peso total de la forma de dosis; y*
- el polímero (C) es un óxido de polialquileno con peso molecular de peso promedio de al menos 200.000 g/mol; y*
- el contenido del polímero (C) es al menos 15% en peso del peso total de la forma de dosis; y*
- el compuesto farmacológicamente activo (A) está embebido en el polímero (C); y*
- la forma de dosis farmacéutica está adaptada para administración oral una vez al día y dos veces al día; y*
- la forma de dosis farmacéutica es termoformada.*

De acuerdo con la reivindicación 1 enmendada, la forma de dosis farmacéutica es especificada por la naturaleza y contenido de sus componentes (A) y (C), así como también por su geometría relativa, es decir, una porción de la superficie de la forma de dosis farmacéutica que es convexa y otra porción de su superficie que es cóncava.

Además, se especifica el compuesto farmacológicamente activo (A) como una sustancia que actúa sicotrópicamente. La persona versada en la materia y en el arte sabe que tales sustancias tienen una acción sicotrópica. Se proporcionan sustancias que actúan sicotrópicamente en la descripción de la presente solicitud internacional, página 60, primer párrafo, a página 62, primer párrafo.

En la reivindicación 1 enmendada se especifica el polímero (C) como un óxido de polialquileno con un peso molecular de peso promedio de al menos 200.000 g/mol. En la memoria descriptiva de la presente solicitud internacional, página 83, segundo párrafo, se proporcionan ejemplos de óxidos de polialquileno apropiados. En consecuencia, creemos que las objeciones a falta de claridad del Perito serán superadas.

**1.3.** Se han eliminado las reivindicaciones 57 a 59 que se refieren reivindicaciones de uso. De tal forma también se supera la objeción.

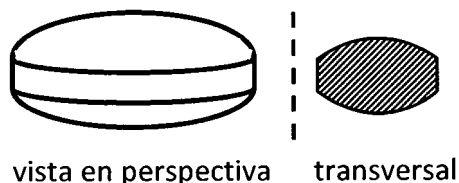
**2) Excepciones de patentabilidad (Art 20 D486)**

**2.1** El examinador reconoce que la materia de la reivindicación 1 es novedosa por sobre **D1** y **D2**.

**2.2.** Sin embargo, sostiene que la material de la reivindicación 1 no tenía nivel inventivo por sobre **D1** y **D2** (US 2005/0031546).

Las forma de dosis de acuerdo a **D1** y **D2** asume la figura de formas de dosis convencionales. En particular, las formas de dosis ejemplificadas en **D1** y **D2** son elaboradas mediante el uso de una herramienta compresora, la cual consiste en un molde, (punzón superior y punzón inferior con un diámetro de 10 mm. Porciones de la mezcla del polvo (**D1**: 600 mg; **D2**: 300 mg) son moldeadas a presión mediante la herramienta calentadora, manteniéndose la presión por al menos 15 segundos (cf. **D1**, página 11, [0133]; **D2**, página 10, [117]).

Los comprimidos de forma convencional así obtenidos son biconvexos y tienen una sección transversal circular:



Bajo las condiciones experimentales específicas de **D1** y **D2**, es decir, como resultado de

- (i) la adecuada naturaleza de los ingredientes,
- (ii) la adecuada cantidad de los ingredientes,
- (iii) las adecuadas condiciones de proceso de acuerdo a las cuales se elaboran las formas de dosis, y

(iv) la forma correcta de la herramienta compresora usada,

se obtienen comprimidos con una resistencia a rotura de al menos 500 N (cf. **D1**, página 11, [0134]; **D2**, página 10, [118]).

La resistencia aumentada a rotura de al menos 500 N de los comprimidos elaborados de acuerdo con **D1** y **D2**, respectivamente, es independiente de una dirección de extensión particular. Más bien, las formas de dosis de acuerdo con **D1** y **D2** muestran dicha resistencia a rotura en **toda** dirección de extensión (cf. presente solicitud internacional, página 5, segundo párrafo).

**2.3** Las formas de dosis de la invención difieren de las formas de dosis de **D1** y **D2**, respectivamente, al menos en que

- la resistencia a rotura  $B_2$  en la dirección de extensión  $E_2$  es **menor a** 500 N; y
- una porción de la superficie de la forma de dosis farmacéutica es **convexa**, otra porción de su superficie es cóncava.

En otras palabras, las formas de dosis de la invención deben cumplir los siguientes dos requisitos mecánicos a) y b):

- a) resistencia a rotura  $B_1$  de **al menos** 500 N en dirección de extensión  $E_1$ ; y
- b) resistencia a rotura  $B_2$  de **al menos** 500 N en dirección de extensión  $E_2$ .

El requisito mecánico a), es decir, una resistencia a rotura  $B_1$  de al menos 500 N en dirección de extensión  $E_1$ , convierte a las formas de dosis de la invención a prueba de manipulación y así garantiza que son adecuadas para evitar

- Abuso de drogas (cf. presente solicitud internacional, página 4, último párrafo); y
- una sobredosis (accidental) de droga (cf. presente solicitud internacional, página 5, penúltimo párrafo).

Las dos propiedades mecánicas deseadas de las formas de dosis de la invención, es decir,  $B_1 \geq 500$  N y  $B_2 < 500$  N, resultan típicamente de las siguientes cuatro condiciones (i) a (iv):

- (i) la naturaleza de los ingredientes,
- (ii) la cantidad de los ingredientes,
- (iii) las condiciones de proceso de acuerdo a las cuales se elaboran las dosis, y
- (iv) la forma **específica** (no convencional) de la herramienta compresora empleada.

Si no se cumple una de las condiciones anteriores (i) a (iii), las formas de dosis usualmente no muestran una resistencia a rotura de al menos 500 N en cualquier dirección de extensión, es decir, ni en la dirección de extensión  $E_1$  ni en la dirección de extensión  $E_2$ . Así, bajo estas disposiciones, no se cumple el requisito mecánico a).

Si no se cumple la condición (iv), las formas de dosis usualmente muestran una resistencia a rotura  $B_2$  de la menos 500 N en la dirección de extensión  $E_2$ , como las formas de dosis de **D1** a **D2**. Así, bajo estas disposiciones, no se cumple el requerimiento mecánico b).

Comparada con **D1** y **D2**, la forma exterior de las formas de dosis de la invención es modificada empleando una forma específica de la herramienta compresora (condición (iv)) que produce una porción de la superficie de las formas de dosis convexa y otra porción de su superficie cóncava. En consecuencia, dicha forma específica de la herramienta compresora produce las propiedades mecánicas de la forma de dosis que se volverá anisotrópica, es decir, exhibir diferente resistencia a roturas en distintas direcciones de extensión.

Formas preferidas de formas de dosis, de acuerdo con la invención, se muestran en las Figuras 1 a 10 (llamados "comprimidos en forma de H"; cf. presente solicitud internacional, página 48, segundo párrafo en conexión con la Figura 8). Por ejemplo, tales comprimidos en forma de H pueden tomar la siguiente forma:



Sin embargo, los comprimidos en "forma de H" no son la única opción para realizar las propiedades mecánicas deseadas de las formas de dosis de la invención. Existen formas alternativas que brindan las propiedades mecánicas deseadas de las formas de dosis de la invención y así son cubiertas por la reivindicación 1 de la presente solicitud.

**2.4** Se ha encontrado sorprendentemente que modificando la forma exterior de la forma de dosis farmacéutica se puede modificar el perfil de liberación sin disminuir al mismo tiempo la resistencia a rotura de la forma de dosis farmacéutica. En particular, se ha encontrado sorprendentemente que, a pesar de una forma exterior modificada de la forma de dosis farmacéutica que produce un cierto grado de fragilidad, se puede mantener la resistencia general de adulteración de la forma de dosis farmacéutica (cf. presente solicitud internacional, página 9, cuarto párrafo).

La forma exterior de las formas de dosis a la vez influye en el perfil de liberación y, así, con la forma de dosis farmacéuticas de la invención, es posible tener, en general, un mayor control del perfil de liberación de ingredientes farmacéuticamente activos. El perfil de liberación se puede ajustar de manera fina o diseñar de una manera más exacta, predecible y confiable; el perfil de liberación se puede manipular o diseñar de modo específico de modo que se puede proveer una variedad de perfiles de liberación retardada para la misma formulación. El control del perfil de liberación con la forma de dosis farmacéuticas de la presente invención se puede lograr para la forma de dosis farmacéutica diseñada para liberación inmediata de una forma de dosis farmacéutica diseñada para liberación retardada (sostenida). También es una ventaja que ya no se necesita confiar en la selección y cantidad de polímero(s) hidrofílico(s) para modificar el

perfil de disolución de una formulación de liberación retardada que en varias circunstancias ha probado no ser posible incluso bajo condiciones realistas (cf. presente solicitud internacional, página 9, último párrafo).

Las propiedades y ventajas de las formas de dosis de la invención también son demostradas mediante pruebas comparativas contenidas en la presente solicitud donde comprimidos moldeados por medio de un émbolo oblongo biconvexo convencional ("moldeados de forma estándar", comparativo) son comparados con comprimidos moldeados mediante un émbolo en forma de H ("en forma de H", inventivo) (ver, entre otros, el Ejemplo 5). De acuerdo con dichas pruebas comparativas, los comprimidos en forma de H de la invención tienden a mostrar un perfil de liberación más rápido que formas de dosis molde estándar biconvexas convencionales.

**2.5** En resumen, por consiguiente, el rasgo distintivo con respecto a las formas de dosis de **D1** y **D2**, respectivamente, tiene el efecto técnico que el perfil de liberación de ingredientes farmacéuticamente activos pueden ser controlados de mejor manera (acelerado o desacelerado)

- sin eliminar simultáneamente la resistencia a rotura (por ejemplo, a prueba de adulteración) y
- sin cambiar la composición (naturaleza y cantidad de ingredientes).

El perfil de liberación se puede ajustar de manera fina o de manera específica de una manera más exacta, predecible y confiable; el perfil de liberación se puede manipular o diseñar de manera específica de modo que se puede proveer una variedad de perfiles de liberación retardada para la misma formulación.

Por consiguiente, las formas de dosis de la invención combinan las ventajas de formas de dosis con una mayor resistencia a rotura (a prueba de adulteración, etc.) con la ventaja de un perfil de liberación ajustable de manera fina que no requiere un cambio de la composición.

**2.6** Los documentos **D1** y **D2** no entregan pista alguna de que la forma exterior de la forma de dosis farmacéutica con una resistencia a rotura de al menos 500 N puede ser modificada sin eliminar al mismo tiempo la resistencia a rotura, menos aún que modificando la forma exterior del perfil de liberación del ingrediente activo se pueda ajustar de manera fina o de forma específica de una manera más exacta, predecible y confiable y sin cambiar la composición de la forma de dosis (naturaleza y cantidad de ingredientes).

**2.7** De acuerdo con **D1** y **D2**, la forma de dosis puede comprender uno o más ingredientes activos al menos parcialmente en forma de liberación controlada, en donde la liberación controlada se puede lograr con la asistencia de materiales y métodos conocidos por la persona versada en el arte, por ejemplo, incorporando el ingrediente activo en una matriz de liberación controlada y mediante la aplicación de uno o más revestimientos de liberación controlada. La liberación controlada se logra preferiblemente incorporando el ingrediente activo en una matriz. Las sustancias auxiliares que actúan como materiales de la matriz controlan la liberación del ingrediente

activo. Los materiales de la matriz pueden, por ejemplo, ser materiales hidrofílicos, formadores de gel, de los cuales procede tal ingrediente activo principalmente por difusión, o materiales hidrofóbicos, de los cuales procede tal ingrediente activo principalmente por difusión desde los poros en la matriz. El componente (C), el cual sirve para lograr la resistencia a rotura de al menos 500 N, puede, aún más, servir opcionalmente como otro material de la matriz (cf. **D1**, página 6, [0065], página 7, [0080], [0081] y [0085]; **D2**, página 9, [0101], [0102] y [0106]).

A este respecto, también es interesante comparar entre ellos los ejemplos 1, 3, 4 y 5 de **D2**. Los datos esenciales se resumen en la siguiente tabla:

| Mg. por comprimido       | Ej. 1 | Ej. 3 | Ej. 4 | Ej. 5 |
|--------------------------|-------|-------|-------|-------|
| Tramadol HCl             | 100   | 50    | 100   | 50    |
| PEO M <sub>w</sub> 7 Mio | 200   | 100   | 180   | 90    |
| Xantano                  | -     | -     | 20    | 10    |
| total                    | 300   | 150   | 300   | 150   |
|                          |       |       |       |       |
| liberado luego de        |       |       |       |       |
| 30 min                   | 15%   | 15%   | 14%   | 22%   |
| 240 min                  | 52%   | 62%   | 54%   | 80%   |
| 480 min                  | 80%   | 88%   | 81%   | 90%   |
| 720 min                  | 99%   | 99%   | 99%   | 99%   |

Una comparación del ejemplo 1 con el ejemplo 3, y una comparación del ejemplo 4 con el ejemplo 5, respectivamente, revelan que al reducir el peso total del comprimido de 300 mg. a 150 mg., sin cambiar el contenido relativo de los ingredientes, el perfil de liberación se puede acelerar. En otras palabras, a tasas constantes de peso de ingredientes, comprimidos pequeños muestran un perfil más rápido de liberación que comprimidos grandes.

Esta modificación, es decir, un cambio en el peso total de los comprimidos a un porcentaje constante de ingredientes generalmente no es un medio adecuado para justar el perfil de liberación de una forma de dosis en particular, porque la dosis del ingrediente activo no se debe cambiar.

Una comparación del ejemplo 1 con el ejemplo 4, y una comparación del ejemplo 3 con el ejemplo 5, respectivamente, revelan que al reemplazar parcialmente óxido de polietileno por xantano, la liberación se puede acelerar. Este efecto es más pronunciado para los comprimidos de 150 mg. (ejemplo 3 v/s ejemplo 5).

Así, de acuerdo con **D2**, el perfil de liberación puede ser modificado, al menos hasta cierto grado, cambiando los excipientes y su razón de peso en la forma de dosis.

No hay información alguna, sin embargo, de que el perfil de liberación pueda ser alternativamente modificado por la forma exterior de la forma de dosis sin cambiar la composición de las formas de dosis, menos aún sin eliminar la mayor resistencia a rotura de modo que la forma de dosis final presente una resistencia a rotura B<sub>1</sub> de al menos 500

# HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Expediente No. 10-090010

Página 9 de 9

N en la dirección de extensión  $E_1$  y una resistencia a rotura  $B_2$  de menos de 500 N en la dirección de extensión  $E_2$ .

**2.8** En resumen, por consiguiente, la materia de la reivindicación 1 enmendada de la presente solicitud no es obvia en base a **D1** o **D2**, ni al ser considerada independientemente, ni al combinarse ambos documentos. Así, la materia de la reivindicación 1 enmendada tiene nivel inventivo. Lo mismo aplica a las restantes reivindicaciones que dependen, directa o indirectamente, de la reivindicación 1 enmendada.

Es así como un experto en la materia no habría estado motivado a combinar las enseñanzas de D1 y D2, y por tanto, la presente invención, además de tener novedad, cumple con tener actividad inventiva por sobre lo divulgado en el estado del arte. Por lo anteriormente expuesto consideramos que la presente solicitud es novedosa tiene nivel inventivo, las reivindicaciones definen la materia que se desea proteger siendo claras, concisas y debidamente sustentadas en la descripción y no está comprendida en el estado de la técnica, conforme lo establece el Art. 14, 16 y 30 de la Decisión 486.

De manera atenta solicito a su Despacho, tener en cuenta todos y cada una de las consideraciones expuestas anteriormente, al momento de estudiar el presente caso.

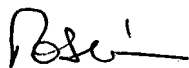
## Anexo:

- i. Nuevo capítulo reivindicatorio.

## Petición:

Conforme a lo anterior, una vez atendidos los requerimientos y exigencias del examinador y al tener en cuenta el capítulo reivindicatorio modificado que se presenta con la presente contestación, solicito muy respetuosamente a su Despacho, continuar el trámite de rigor y de ser el caso se hagan las correspondientes observaciones con el ánimo de hacer lo pertinente dentro del presente trámite.

Atentamente,



**HUMBERTO RUBIO CAMACHO**

**C.C. 17'192.062 de Bogotá**

**T.P. 50.007 Consejo Superior  
de la Judicatura**

**COD. 4134**

a

Reivindicaciones:

1. Una forma de dosis farmacéutica con liberación controlada de un compuesto farmacológicamente activo (A) contenido en la misma, teniendo la forma de dosis farmacéutica una resistencia a rotura B1 de la menos 500 N en dirección de extensión E1 y con una resistencia a rotura B2 de menos que 500 N en dirección de extensión E2; donde
- una porción de la superficie de la forma de dosis farmacéutica es convexa, otra porción de su superficie en cóncava; y
  - el compuesto farmacológicamente activo (A) es una sustancia sicotrópicamente activa; y
  - el contenido del compuesto farmacológicamente activo (A) es al menos 0,5% en peso, basado en el peso total de la forma de dosis; y
  - el polímero (C) es un óxido de polialquileno con peso molecular de peso promedio de al menos 200.000 g/mol; y
  - el contenido del polímero (C) es al menos 15% en peso del peso total de la forma de dosis; y
  - el compuesto farmacológicamente activo (A) está embebido en el polímero (C); y
  - la forma de dosis farmacéutica está adaptada para administración oral una vez al día y dos veces al día; y
  - la forma de dosis farmacéutica es termoformada.
2. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en que E<sub>1</sub> es ortogonal a E<sub>2</sub>.
3. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en que, E<sub>2</sub> es la principal dirección de extensión de la forma de dosificación farmacéutica.
4. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que es una tableta.
5. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que tiene una forma oblonga.
6. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que proporciona fragmentos, cuando se ejerce una fuerza más alta que B<sub>2</sub> en la dirección de extensión E<sub>2</sub>, dichos fragmentos a su vez tienen una resistencia a la ruptura de por lo menos 500 N en cualquiera de sus direcciones de extensión.

7. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en que el volumen de cada fragmento es por lo menos 5% del volumen de la forma de dosificación farmacéutica.
- 5 8. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de la reivindicaciones precedentes, en que la superficie total S de la forma de dosificación farmacéutica en mm<sup>2</sup> satisface el siguiente requerimiento:
- $$S \geq A \cdot W^{\frac{2}{3}},$$
- en que
- A es 4,5 y
- 10 W es el peso total de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención en mg.
9. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, en que A es 6,2.
- 15 10. Una forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, la que es deformada cuando se ejerce una fuerza en la dirección de extensión E<sub>2</sub> de modo que, cuando la cantidad de fuerza alcanza la resistencia a la ruptura B<sub>2</sub>, la deformación causa fuerzas de tracción que llevan a la ruptura de la forma de dosificación.
- 20 11. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que ha liberado bajo condiciones *in vitro*
- después de 0,5 h 1,0 a 35 peso.-%,
- después de 1 h 5,0 a 45 peso.-%,
- 25 después de 2 h 10 a 60 peso.-%,
- después de 4 h por lo menos 15 peso.-%,
- después de 6 h por lo menos 20 peso.-%,
- después de 8 h por lo menos 25 peso.-% y
- después de 12 h por lo menos 30 peso.-%
- 30 del compuesto (A) farmacológicamente activo que estaba contenido originalmente en la forma de dosificación farmacéutica.
12. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que no tiene simetría radial en su principal dirección de extensión.
- 35 13. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en que la máxima extensión de la dosificación ortogonal al área principal de la extensión de la forma de dosificación está separada del centro de la masa de la forma de dosificación paralela a dicha área principal de extensión.
- 40

14. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, comprendiendo además por lo menos parcialmente una cubierta.
- 5 15. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, la cual contiene un polímero (C).
- 10 16. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, en que el polímero (C) tiene en peso promedio un peso molecular de por lo menos 100.000 g mol<sup>-1</sup>.
17. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 15 o 16, en que el polímero (C) es hidrofílico.
- 15 18. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, en que el polímero (C) comprende un óxido de polialquileno y/o por lo menos un derivado de éter celulosa.
- 20 19. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18, en que el derivado de éter celulosa es seleccionado desde el grupo que consiste de hidroxipropil metil celulosa y/o hidroxipropil celulosa.
- 25 20. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18, en que el óxido de polialquileno es óxido de polietileno.
21. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 20, en que el óxido de polietileno tiene un peso molecular en el rango de cerca de 500.000 g/mol a cerca de 15.000.000 g/mol.
- 30 22. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 21 que además contienen almidón pregelatinizado.
23. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 22, las que además tienen un glicol polialquileno.
- 35 24. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23, en que el glicol polialquileno es glicol polietileno.

25. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, la cual es resistente a la alteración y en que el compuesto (A) farmacológicamente activo tiene potencial para el abuso.
- 5 26. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 25, en que el compuesto (A) farmacológicamente activo con potencial para abuso es un opioide o un derivado del opioide.
- 10 27. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 26, en que el compuesto (A) farmacológicamente activo es tapentadol.
- 15 28. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, comprende por lo menos un compuesto (A) farmacológicamente activo con potencial para abuso, en particular un compuesto analgésico; por lo menos un poli(alquileo óxido), en particular poli(etileno óxido); por lo menos un derivado de éter de celulosa, en particular hidroxipropil metilcelulosa (HPMC); y por lo menos un glicol polialquileo, en particular glicol polietileno; y opcionalmente un aditivo.
- 20 29. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 28, en que el ingrediente activo con potencial para abuso está presente en una cantidad de por lo menos 5 peso por ciento; poli(alquileo óxido), en particular poli(etileno óxido) está presente en una cantidad de por lo menos 15 peso por ciento; derivado de celulosa éter, en particular HPMC, está presente en una cantidad de por lo menos 5 peso por ciento; y el glicol polialquileo, en particular glicol polietileno, está presente en una cantidad de por lo menos 5 peso por ciento.
- 25 30. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en que una porción de su superficie es convexa, otra porción de su superficie es cóncava.
- 30 31. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en que
- Una porción de la superficie de la forma de dosificación farmacéutica es convexa, otra porción de su superficie es cóncava; y
  - El compuesto (A) farmacológicamente activo es una sustancia sicotrópicamente activa; y
  - 35 - El contenido del compuesto (A) farmacológicamente activo es por lo menos 0,5 peso-%, basado en el peso total de la forma de dosificación; y
  - El polímero (C) es un óxido de polialquileo que tiene un peso promedio de peso molecular de por lo menos 200,000 g/mol; y

- El contenido de polímero (C) es por lo menos 15 peso-%, basado en el peso total de la forma de dosificación; y
  - El compuesto (A) farmacológicamente activo está incrustado en el polímero (C); y
  - La forma de dosificación farmacéutica está adaptada para administración oral diaria dos veces al día; y
  - la forma de dosificación farmacéutica es termoformada.
32. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, la que es un monolito, en particular formado desde una masa monolítica extruída.
33. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que ha sido preparada a través de compresión usando un dado y un émbolo desde una masa monolítica obtenida por extrusión fundida.
34. Una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 32 o 33, que se ha obtenido comprimiendo una masa monolítica extruída que tiene la temperatura ambiente.
35. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 32 a 34, en que la masa monolítica extruída ha sido cortada antes de la compresión.
36. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 32 a 35, en que la extrusión fundida ha sido llevada a cabo con un extrusor de tornillos gemelos.
37. Una forma de dosificación farmacéutica, de preferencia de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que tiene por lo menos un compuesto (A) farmacológicamente activo, y tiene una forma que comprende un eje longitudinal y dos bordes longitudinales opuestos, un eje transversal perpendicular al eje longitudinal y dos bordes transversales opuestos, un lado frontal, un lado posterior opuesto y un canto circunferencial entre dichos lados frontal y posterior, en que el lado frontal y/o el lado posterior tienen un área basal y en que el lado frontal y/o el lado posterior tienen por lo menos una protuberancia que se extiende sobre dicha área basal, dicha protuberancia estando presente y/o adyacente a por lo menos una sección de uno o ambos bordes longitudinales y/o en y/o adyacente a por lo menos una sección de uno o ambos bordes transversales y/o entre ambos bordes longitudinales y ambos bordes transversales.
38. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a cualquier reivindicación 37, en que el lado frontal y el lado posterior cada uno tiene por lo menos una protuberancia por lo menos a lo largo de una sección en y/o adyacente a ambos bordes longitudinales y/o por lo menos a lo largo de una sección en y/o adyacente a ambos bordes transversales.

39. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 37 o 38, en que dicho lado frontal y dicho lado posterior tienen por lo menos una protuberancia esencialmente continua en y/o adyacente a por lo menos dos tercios de ambos bordes longitudinales opuestos.
- 5
40. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 37 a 39, en que uno o ambos bordes longitudinales son esencialmente rectos sobre por lo menos a una mayor parte de su longitud y/o en que uno o ambos bordes transversales están curvados sobre una mayor parte de su longitud.
- 10
41. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 37 a 40, en que el lado frontal y/o el lado posterior tiene una protuberancia esencialmente circunferencial en y/o adyacente al borde circunferencial del lado frontal y/o el lado posterior de dicha forma de dosificación farmacéutica.
- 15
42. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 37 a 41, en que dicha forma de dosificación farmacéutica es su forma oblonga tiene en y/o adyacente a las porciones mayores de ambos bordes longitudinales opuestos, en particular por lo menos a lo largo de dos tercios de dichos bordes longitudinales, del lado frontal por lo menos una protuberancia, o en que dicha forma de dosificación farmacéutica, en su forma oblonga tiene por lo menos una protuberancia en y/o adyacente a las porciones mayores de ambos bordes longitudinales opuestos, en particular por lo menos a lo largo de dos tercios de dichos bordes longitudinales, de ambos el lado frontal y el lado posterior de dicha forma de dosificación farmacéutica, o en que dicha forma de dosificación farmacéutica, tiene en su forma oblonga una protuberancia circunferencial en y/o adyacente al borde circunferencial del lado frontal de dicha forma de dosificación farmacéutica, o en que dicha forma de dosificación farmacéutica en su forma oblonga tiene una protuberancia circunferencial en y/o adyacente al borde circunferencial de ambos el lado frontal y el lado posterior de dicha forma de dosificación farmacéutica.
- 20
- 25
- 30
43. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 37 a 42, en que dicha forma de dosificación farmacéutica en su forma oblonga tiene en las porciones mayores de ambos bordes longitudinales opuestos, en particular por lo menos a lo largo de dos tercios de dichos bordes longitudinales, del lado frontal por lo menos una protuberancia, o en que dicha forma de dosificación farmacéutica en su forma oblonga tiene por lo menos una protuberancia en las porciones mayores de ambos bordes longitudinales opuestos, en particular por lo menos a lo largo de dos tercios de dichos bordes longitudinales, de ambos el lado frontal y el lado posterior de dicha forma de dosificación farmacéutica, o en que dicha
- 35

forma de dosificación farmacéutica tiene en su forma oblonga una protuberancia circunferencial en el borde circunferencial del lado frontal de dicha forma de dosificación farmacéutica, o en que dicha forma de dosificación farmacéutica en su forma oblonga tiene una protuberancia circunferencial en el borde circunferencial de ambos el lado frontal y el lado posterior de dicha forma de dosificación farmacéutica.

5

44. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 37 a 42, en que dicha forma de dosificación farmacéutica en su forma oblonga tiene adyacente a las porciones mayores de ambos bordes longitudinales opuestos, en particular por lo menos a lo largo de dos tercios de dichos bordes longitudinales, del lado frontal por lo menos una protuberancia, o en que dicha forma de dosificación farmacéutica en su forma oblonga tiene por lo menos una protuberancia adyacente a las porciones mayores de ambos bordes longitudinales opuestos, en particular por lo menos a lo largo de dos tercios de dichos bordes longitudinales, de ambos el lado frontal y el lado posterior de dicha forma de dosificación farmacéutica, o en que dicha forma de dosificación farmacéutica tiene en su forma oblonga una protuberancia circunferencial adyacente al borde circunferencial del lado frontal de dicha forma de dosificación farmacéutica, o en que dicha forma de dosificación farmacéutica en su forma oblonga tiene una protuberancia circunferencial adyacente al borde circunferencial de ambos el lado frontal y el lado posterior de dicha forma de dosificación farmacéutica.

10

15

20

45. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 37 a 42, en que dicha forma de dosificación farmacéutica en su forma oblonga tiene una protuberancia circunferencial al borde circunferencial de ambos el lado frontal y el lado posterior de dicha forma de dosificación farmacéutica.

25

46. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 37 a 45, en que el lado frontal y/o el lado posterior, en particular el área basal del lado frontal y/o el área basal del lado posterior tiene, además de por lo menos una protuberancia en el lado frontal y/o el lado posterior, por lo menos una ranura, en particular entre las protuberancia longitudinales y/o transversales opuestas.

30

47. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 46, en que el lado frontal y el lado posterior tiene por lo menos una ranura.

35

48. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 47, en que la(s) ranura(s) en el lado frontal y el lado posterior están por lo menos una vez parcialmente fuera de lugar.

49. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 47 o 48, en que todas las ranuras del lado frontal y todas las ranuras del lado posterior están por lo menos parcialmente fuera de lugar.
- 5 50. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 47, en que por lo menos una ranura del lado frontal y por lo menos una ranura del lado posterior están colocadas en una manera congruente.
- 10 51. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 50, en que todas las ranuras del lado frontal y todas las ranuras del lado posterior están colocadas en una manera congruente.
- 15 52. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 47 a 51, en que las ranuras tiene una forma cilíndrica o de cubo o cuboide o la forma de media esfera.
53. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 37 a 52, en que el largo longitudinal de la, en particular oblonga, forma de dosificación farmacéutica no exceda 30 mm.
- 20 54. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 37 a 53, que tiene un grosor promedio sobre las áreas basales de los lados frontal y posterior de cerca de por lo menos 1mm, y en particular de no más de cerca de 6 mm.
- 25 55. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 37 a 54, en que la protuberancia se extiende perpendicular desde el área basal del lado frontal y/o desde el área basal del lado posterior en promedio desde cerca de 0,5 mm a cerca de 2 mm.
- 30 56. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 37 a 55, que tiene un largo en la dirección longitudinal en el rango de cerca de 5 mm a cerca de 30 mm, en particular en el rango de cerca de 15 mm a cerca de 25 mm, un ancho en el rango de cerca de 5 mm a cerca de 15 mm, en particular en el rango de cerca de 7 mm a cerca de 12 mm, y un grosor sobre las áreas basales en el rango de cerca de 1 mm a cerca de 6 mm, en particular en el rango de 2 mm a cerca de 4 mm.