



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



CSA216742

Delegatura de Propiedad Intelectual
División de Nuevas Invenciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-090010-00000-0000

Fecha: 2010-07-23 14:59:50 Dep. 2020 DIR NUEVASGR
Tra 11 PATENTE IYI Eve: 379 FASLNACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 185

Organización y
Digitalización CSA Ltda

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

PCT

10-900010

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO "FORMA DE DOSIFICACION
FARMACEUTICA"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE GRUNENTHAL GmbH

DOMICILIO AACHEN, ALEMANIA

74. APODERADO HUMBERTO TUBIO CAMACHO
COD 4134

22. BOGOTÁ, D.C., 23 DE JULIO /2010



No. 10-090010- -00000-0000

Fecha: 2010-07-23 14:59.50 Dep. 2020 DIR NULVASCH
Tra. 11 PATENTLIYII Lve: 379 FASLNACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 185

PETITORIO

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

Patente de Modelo de Utilidad

Capítulo I

☒ Capítulo II

SOLICITANTE Nombre y **GRÜNENTHAL GmbH**
(71) Dirección: **Zieglerstrasse 6, 52078**
AACHEN, ALEMANIA.
Lugar de
Constitución: **AACHEN, ALEMANIA**

REPRESENTANTE Nombre: **HUMBERTO RUBIO CAMACHO** IDENTIFICACIÓN
O APODERADO Dirección: **Carrera 7 No. 74 - 64, Of. 506** C.C. **17'192.062**
(74) Teléfono: **3132408** Fax: **3131647** T.P. **50.007 CSJ**

INVENTOR(ES) Nombre y
(72) Dirección: **VER ANEXO**

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/EP2009/000438** Fecha **23 DE ENERO DE 2009**

Publicación Internacional No. **WO/2009/092601** Fecha **30 DE JULIO DE 2009**

TÍTULO (54) **"FORMA DE DOSIFICACIÓN FARMACÉUTICA"** (54/10 141)

Clasificación Internacional (51) **A61K 9/10, A61K 51/483, A61K 47/34**

Prioridad	(33) País de origen	(32) Fecha	(31) Número de solicitud
SI ☒ NO	EUROPA	25/01/2008	08001415.2
	EUROPA	25/01/2008	08001416.0
	EUROPA	17/10/2008	08018221.5

Comprobante de pago No. **10-59,533**
10-59,534

Fecha: **22 DE JULIO DE 2010**
22 DE JULIO DE 2010

Bap

ANEXO INVENTORES

- 1- **Eugeen Marie Jozef JANS**
c/o Janssen Pharmaceutica NV,
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse, Bélgica
- 2- **Filip René Irena KIEKENS**
c/o Janssen Pharmaceutica NV,
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse, Bélgica
- 3- **Jody Firmin Marceline VOORSPOELS**
c/o Janssen Pharmaceutica NV,
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse, Bélgica
- 4- **Anne FAURE**
c/o Janssen Pharmaceutica NV,
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse, Bélgica
- 5- **Elisabeth ARKENAU-MARIC**
Stadtwaldgürtel 50,
50931 Köln, Alemania
- 6- **Lutz BARNSCHEID**
Kornblumenweg 30,
41239 Mönchengladbach, Alemania
- 7- **Johannes BARTHOLOMÄUS**
Burghöhenweg 5,
52080 Aachen, Alemania
- 8- **Marc FREVEL**
Im Krähwinkel 24,
52156 Monschau, Alemania
- 9- **Eric GALIA**
Gut Lützeler 5,
52459 Inden, Alemania
- 10- **Iris ZIEGLER**
P. Rosegger Str. 14,
86356 Neussäss, Alemania
- 11- **Andrea SCHÜSSELE** (Ver folio 28)
Gleimstrasse 50,
10437 Berlin, Alemania

**EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION
DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL**

(21) No. SOLICITUD:	(51) INT. CL.:	
(22) FECHA DE PRESENTACIÓN:	(71) SOLICITANTE:	GRÜNENTHAL GmbH
(30) PRIORIDAD:	EUROPEA	
(31) No. DE SOLICITUD:	08001415.2	(72) INVENTORES:
	08001416.0	Eugeen Marie Jozef JANS
(32) FECHA DE PRESENTACIÓN:	08018221.5	Filip René Irena KIEKENS
	25 DE ENERO DE 2008	Jody Firmin Marceline VOORSPOELS
	25 DE ENERO DE 2008	Anne FAURE
	17 DE OCTUBRE DE 2008	Elisabeth ARKENAU-MARIC
		Lutz BARNSCHEID
		Johannes BARTHOLOMÄUS
		Marc FREVEL
		Eric GALIA
		Iris ZIEGLER
		Andrea SCHÜSSELE
(33) PAÍS:	EUROPA	(74) APODERADO: Humberto RUBIO CAMACHO

Solicitud Internacional No. PCT/EP2009/000438 Fecha 23 DE ENERO DE 2009
Publicación Internacional No. W0/2009/092601 Fecha 30 DE JULIO DE 2009

FECHA ENTRADA EN FASE NACIONAL:

(54) TITULO: "FORMA DE DOSIFICACIÓN FARMACÉUTICA"

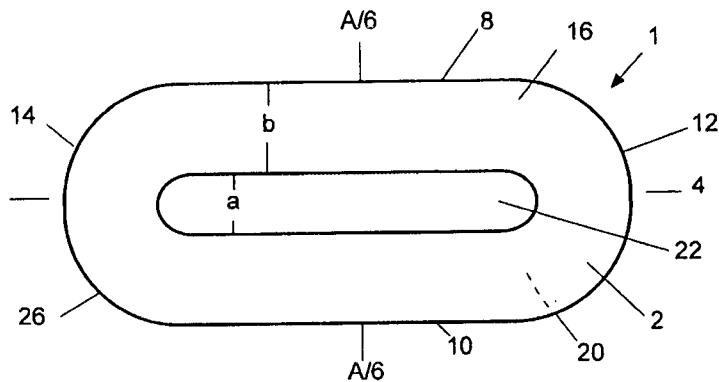
RESUMEN:

Una forma de dosificación farmacéutica con liberación controlada de un compuesto (A) farmacológicamente activo contenido en ella, teniendo la forma de dosificación una resistencia a la ruptura B_1 de por lo menos 500 N en la dirección de extensión E_1 y teniendo una resistencia a la ruptura B_2 de menos de 500 N en la dirección de extensión E_2 .

ANEXOS

- X Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- X Comprobante de pago de la tasa por excedente de Reivindicaciones
- X Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica. *Anexo copia simple. Copia autentica reposa en el Exp No 02-113-541*
- X Poderes, si fuere el caso. *Anexo copia simple. Copia autentica reposa en el Exp 02-113-541*
- X Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- X Declaraciones
- X Copia de la publicación PCT
- X Copia informe búsqueda internacional.
- X Copia de la Opinión Escrita
- X Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- X Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- X Copia del informe del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional (IPEA).
- X Traducción de los anexos del examen preliminar internacional.
- X Copia de las modificaciones efectuadas de acuerdo con el Artículo 28 PCT en Fase Nacional.
- X Arte final 12 x 12
- X De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- X Otros.

(11) Figura característica:



(12)

HUMBERTO RUBIO CAMACHO

FIRMA

C.C. 17'192.062 de Bogotá

T.P. 50.007 Consejo Superior de La Judicatura

**PARA USO EXCLUSIVO DE
HUMBERTO RUBIO & CIA. LTDA.**

Solicitud de Patente
PCT Fase Nacional
PCT/EP2009/00438

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 59,533
FECHA : JULIO 22 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-090010- -00000-0000

Fecha 2010-07-23 14:59:50 Dep. 2020 DIR.NULVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Lve. 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 185

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
HUMBERTO RUBIO & CIA ABOG	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	80845472	22/07/2010	2,617,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



**PARA USO EXCLUSIVO DE
HUMBERTO RUBIO & CIA. LTDA.**

Excedente Reivindicaciones
PCT/EP2009/000438

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 59,534
FECHA : JULIO 22 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



Nº. 10-090010- -00000-0000

Fecha: 2010-07-23 14:59:50 Dep. 2020 DIR NULVASCH
Tra. 11 PATENTICII Eve: 379 FASLNACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 185

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
HUMBERTO RUBIO & CIA	ABDGCONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	90845472	22/07/2010	2,617,000.00

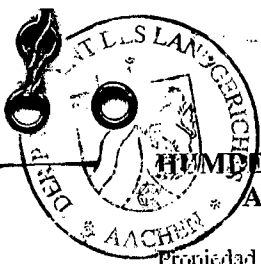
***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
49	50005-01-01	SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL
			TOTAL : \$ 1,274,000.00

SON: UN MILLON DOSCIENTOS SEYENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE Nº. _____



HUMBERTO RUBIO & CIA LTDA.
ABOGADOS

Propiedad Industrial e Intelectual

PODER

El abajo firmado

GRÜNENTHAL GmbH

domiciliado en

Zieglerstraße 6, D-52078

Aachen, Alemania

por el presente conferimos poder amplio y suficiente a **HUMBERTO RUBIO CAMACHO y/o TINEKE STOL TERZANI y/o HUMBERTO RUBIO STOL** domiciliados en Bogotá, Colombia, para solicitar de las oficinas y autoridades correspondientes la obtención de registros, renovaciones, traslados y en general todo lo relacionado con el mantenimiento, obtención y protección de sus marcas de fábrica, denominaciones comerciales, marcas de comercio y patentes, licencias sanitarias a cuyo efecto le faculta para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios en cumplimiento del objeto indicado; elevar solicitudes, descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos; abonar todos los impuestos y cuotas de cualquier otros pagos determinados por la Ley; recibir todos los documentos presentados; solicitar testimonios; desistir y enmendar solicitudes; cobrar y percibir para oponerse y protestar contra cualquier solicitud, que a juicio del apoderado, pudieran prestarse a confusión o infringir o de cualquier modo perjudicar las marcas, denominaciones o patentes del Mandante. A los mandatarios se les otorga autorización amplia y bastante para contestar todos los reclamos y las demandas presentadas ante autoridades administrativas y judiciales, desistir de procedimientos, transar conflictos, pudiendo así mismo sustituir este Poder en todo o en parte y revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado hoy

en

BOGOTA - COLOMBIA

Para patentes, modelos, dibujos, marcas de fábrica de comercio y servicio, encefes y nombres comerciales. Licencias y registros sanitarios.

For patents, designs, trademarks, designs, commercial names. License health registrations.

POWER OF ATTORNEY

The undersigned

GRÜNENTHAL GMBH

from

Zieglerstraße 6, D-52078 Aachen, Germany

hereby grant full and sufficient Power of Attorney to a **HUMBERTO RUBIO CAMACHO y/o TINEKE STOL TERZANI y/o HUMBERTO RUBIO STOL** from Bogotá, Colombia, to apply to the proper officers and authorities for the issue of registrations, renewals, assignments, proofs of renewals and in general all that is related to the maintenance, obtention and protection of its trademarks, tradenames, commercial marks, patents and sanitary licenses; to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the object stated; to file petitions, prepare descriptions; make protests, declarations, appeals and objections; pay taxes and other charges required by law; apply for certifications, receive documents and take testimony abandon and amend applications and collect refunds; to oppose, ask for the cancellation of and protest any application or registration which in their judgment could lend to confusion or could be considered an infringement or could in any form prejudice the undersigned's trademarks, tradenames, patents and commercial marks. To the said mandatory sufficient Power is granted hereby to answer in the matter of all claims and demands that maybe presented, before administrative or judicial officers of any class, giving them likewise Power to abandon proceeding, settle conflicts, substitute these present in whole or in part and revoke such substitutions.

Given and signed this 28th August 2002

in Aachen

Grünenthal GmbH

Signature

Dr. Paques
(Managing Director)

Dr. Hallfeldt
(Head of Patent Deptm.)

**NOTARIZATION AND LEGALIZATION BY
APOSTILLE OR COLOMBIAN CONSULATE
IS REQUIRED.**

HUMBERTO RUBIO & CIA LTDA.
ABOGADOS

Propiedad Industrial e Intelectual

CERTIFICADO NOTARIAL (Individuo)

A los días del mes de ante mi,
Notario Público de compareció personalmente

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que
es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento
que precede, y quien(es) tiene(n) capacidad legal
para otorgarlo.

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy ~~28~~ de Agosto de 2002
compareció(eron) personalmente
Dr. Paques, Dr. Hellfeldt

a quien(es) conozco como la(s) persona(s) que
firma(n) este documento en representa- ción de la
sociedad/compañía denominada

Grunenthal GmbH

Certifico:

a) Que

Grunenthal GmbH
es una sociedad/compañía legalmente constituida
y existente de acuerdo con las Leyes de

Alemania

b) Que el domicilio de dicha sociedad/compañía
es

Zieglerstraße 6, D-52078
Aachen, Alemania

c) Que el objeto u objetos para los cuales se
otorga el presente poder están comprendidos
dentro del objeto social de la mencionada
sociedad/compañía.

d) Que Dr. Paques, Dr. Hellfeldt

está autorizado para otorgar el presente poder. Lo
anterior está probado por medio de los siguientes
documentos, que certifico he visto:

Ciudad hoy de
de .

NOTARIAL CERTIFICATE (Individual)

On this ^{28th} day of August, ~~Germany~~ before me, a Notary
Public of Aachen, personally appeared to
me known, and known to me to be the person(s)
who executed that foregoing document, and who
has(have) legal capacity to execute it.

Aachen, den 28. August 2002

Notar (Johannes Schneider)

NOTARIAL CERTIFICATE (Corporation)

On this 28 day of August, 2002.
personally appeared

Dr. Paques, Dr. Hellfeldt.

whom I know to be the person(s) who signed this
document as representative(s) of the
corporation/company named

Grunenthal GmbH.

I Certify:

a) That

Grunenthal GmbH.

is a corporation/company legally constituted and
in existence accordance with the law of

Germany.

b) That the domicile of said corporation/company
is

Zieglerstraße 6, D-52078
Aachen, Germany.

c) That the purpose or purposes for which the
present Power of Attorney is granted are
comprised within the object set forth in the
charter of the mentioned corporation/company.

d) That Mr(s).

Dr. Paques, Dr. Hellfeldt.

is authorized to grant the present Power of
Attorney. The aforementioned was duly proven
through the following documents and I duly verify
having seen them. State

This day of

Kundenrolle Nummer 1329 für 2002

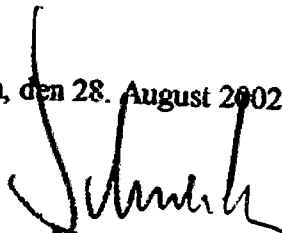
Die vorstehenden, vor mir gefertigten Unterschriften der mir von Person bekannten:

1. Herrn **Dr. Eric-Paul Pâques**, geboren am 16. Juni 1954,
wohnhaft Ronheider Weg 15 in 52076 Aachen,
2. Herrn **Dr. Klaus-Dieter Hellfeldt**, geboren am 31. Juli 1951,
wohnhaft Kesselstraße 35 in 52076 Aachen

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

beglaubige ich hiermit.

Aachen, den 28. August 2002


Notar



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. Ist unterschrieben von Schneider

3. In seiner Eigenschaft als Notar in Aachen

4. sie ist versehen mit dem Stempel/Siegel des ~~Gerichts~~ Notars

Bestätigt

30 Aug 02

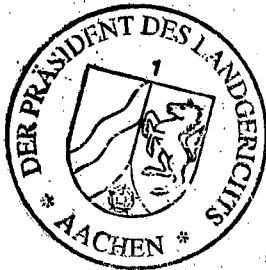
5. In Aachen

6. am

7. durch den Präsidenten des Landgerichts in Aachen

8. unter Nr. 91a E - 8.860 - 8.861

9. Stempel ~~27.5.52~~:



10. Unterschrift:

[Handwritten signature]

(Gerber)

Traducción oficial del idioma alemán no.: 210-62

Registro de documentos no. 1321 para 2002

Por medio de la presente autentico las firmas anteriores puestas ante mí por

1. el señor **Dr. Eric-Paul Pâques**, nacido el 16 de junio de 1954
domiciliado en Ronheider Weg 15 en 52076 Aachen
2. el señor **Dr. Klaus-Dieter Hellfeldt**, nacido el 31 de julio de 1951
domiciliado en Kesselstraße 35 en 52076 Aachen

a quienes conozco personalmente, aquí actuando para la Grünenthal GmbH en
Aachen inscrita en el registro comercial de Aachen bajo HR B 3564.

Aachen, el 28 de agosto de 2002

(firmado) notario, hay un sello seco del notario Schneider en Aachen.

Apostilla

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. ha sido firmado por Schneider
3. en su calidad de notario en Aachen
4. está provisto con el sello del notario

Confirmado

5. en Aachen
6. el 30 de agosto de 2002
7. por el Presidente del Juzgado de Primera Instancia de Aachen
8. bajo el no. 91 a E – 8.860 – 8.861

9. Sello:

10. Firma

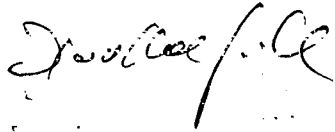
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
517351
Cuya firma aparece en el
documento de la
LAWSONES NOTARIAL

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2002 OCT 18 A 8:33
SEDE DE LEGALIZACIONES
SANTA FE DE BOGOTÁ D.C.

[Firma manuscrita]
11

Hay un sello redondo del Presidente (firmado) Gerber
del Juzgado de Primera Instancia de
Aachen

Es traducción fiel y completa del original



Dorothee Grote, traductora e intérprete oficial
Resolución no. 2501 del Ministerio de Justicia 1994

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
30 July 2009 (30.07.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/092601 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 9/20 (2006.01) A61K 47/30 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01) A61K 47/34 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2009/000438

(22) International Filing Date: 23 January 2009 (23.01.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

08001415.2 25 January 2008 (25.01.2008) EP
08001416.0 25 January 2008 (25.01.2008) EP
08018221.5 17 October 2008 (17.10.2008) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): GRÜ-
NENTHAL GMBH [DE/DE]; Zieglerstrasse 6, 52078
Aachen (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): JANS, Eugene,
Marie, Jozef [BE/BE]; c/o Janssen Pharmaceutica NV,
Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). KIEKENS,
Filip, René, Irena [BE/BE]; c/o Janssen Pharmaceutica

IV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). VOOR-
SPOELS, Jody, Firmin, Marceline [BE/BE]; c/o Janssen
Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse
(BE). FAURE, Anne [FR/BE]; c/o Janssen Pharmaceutica
NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). ARKE-
NAU-MARIC, Elisabeth [DE/DE]; Stadtwaldgürtel
50, 50931 Köln (DE). BARNSCHIED, Lutz [DE/DE];
Kornblumenweg 30, 41239 Mönchengladbach (DE).
BARTHOLOMÄUS, Johannes [DE/DE]; Eurghöhen-
weg 5, 52080 Aachen (DE). FREVEL, Marc [DE/DE];
Im Lärhwinkel 24, 52156 Monchchau (DE). GALIA, Eric
[DE/DE]; Gut Lützel 5, 52459 Inden (DE). ZIEGLER,
Iris [DE/DE]; P. Pöschger Str. 14, 36356 Neussäcks (DE).

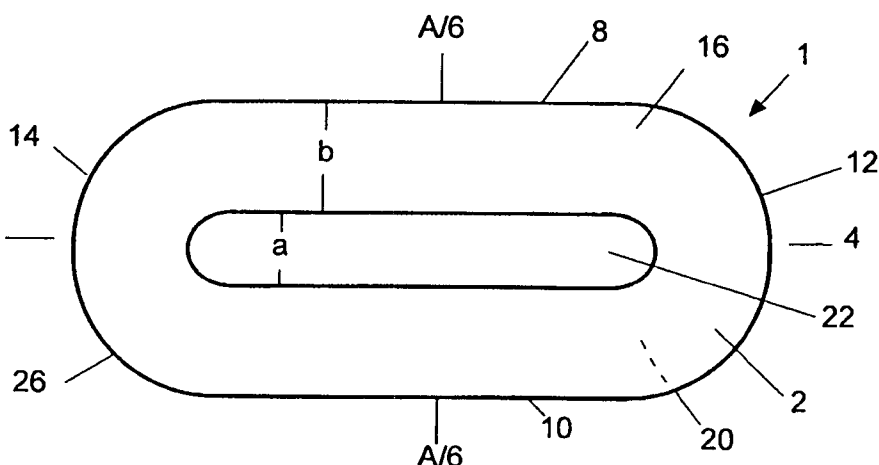
(74) Agents: BÜLLE, Jan et al.; Kuitzenberger & Wolff,
Theodor-Heuss-Ring 23, 50668 Cologne (DE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GE, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, LA, LC, LI,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ,

[Continued on next page]

(54) Title: PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM

Figure 1A



(57) Abstract: The invention relates to a pharmaceutical dosage form, preferably with controlled release of a pharmacologically active compound (A) contained therein, the pharmaceutical dosage form very preferably being tamper-resistant and most preferably having a breaking strength E_1 of at least 500 N in direction of extension E_1 and having a breaking strength E_2 of less than 500 N in direction of extension E_2 .

WO 2009/092601 A1

E-Kopie
12.08.09-10v

WO 2009/092601 A1



TM, TI, TE, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VI, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, HE, LE, MW, ME, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, EG, EE, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,

FR, GE, GR, HP, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TP), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MP, NE, SN, TD, TG).

Published:
— with international search report

ADVANCE E-MAIL

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

BÜLLE, Jan
Kutzenberger & Wolff
Theodor-Heuss-Ring 23
50668 Cologne
ALLEMAGNE

EINGEGANGEN

09. März 2009

KUTZENBERGER & WOLFF
FRIST:

IMPORTANT NOTIFICATION

Date of mailing (day/month/year) 25 February 2009 (25.02.2009)	International filing date (day/month/year) 23 January 2009 (23.01.2009)
Applicant's or agent's file reference GRA3402-WO	Priority date (day/month/year) 25 January 2008 (25.01.2008)
International application No. PCT/EP2009/000438	International publication date (day/month/year) Not yet published
Applicant GRÜNENTHAL GMBH et al	

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "IE", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable)* The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (If applicable)* An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
25 January 2008 (25.01.2008)	08001415.2	EP	16 February 2009 (16.02.2009)
25 January 2008 (25.01.2008)	08001416.0	EP	16 February 2009 (16.02.2009)
17 October 2008 (17.10.2008)	08018221.5	EP	16 February 2009 (16.02.2009)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Yolaine Cussac

e-mail PI05.PCT@WIPO.INT

Telephone No. +41 22 338 74 05

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Form PCT/IB/304 (October 2005)

1/DYZIVGYW0

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference GR33402-WQ	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2009/000438	International filing date (day/month/year) 23/01/2009	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 25/01/2008
Applicant GRÜNENTHAL GMBH		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 13.2(a) and 26.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. 1a
☒ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2009/000438

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61F9/20 A61F31/485 A61F47/30 A61F47/34

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)

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2006/002860 A1 (BARTHOLOMAUS JOHANNES [DE] ET AL) 5 January 2006 (2006-01-05) paragraphs [0008] - [0014], [0075], [0080], [0081]; claims 1-14; example 1; table 1	1-26
X	US 2005/031546 A1 (BARTHOLOMAUS JOHANNES [DE] ET AL) 10 February 2005 (2005-02-10) paragraphs [0008] - [0015]; claims 1-10	1-59
X	US 2007/048228 A1 (ARKENAU-MARIC ELISABETH [DE] ET AL) 1 March 2007 (2007-03-01) paragraphs [0009] - [0016]; claims 1-5	1-59
X	US 2007/190142 A1 (BREITENBACH JORG [DE] ET AL) 16 August 2007 (2007-08-16) paragraphs [0192] - [0194], [0201], [0202]; claims 1,10,11	1-59

-/--

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 April 2009

Date of mailing of the international search report

21/04/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.O. 5610 Patentlaan 2
NL - 2230 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Giese, Hans-Hermann

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	EP 1 897 545 A (PURDUE PHARMA LP [US]) 12 March 2008 (2008-03-12) paragraph [0005]; claims 1,4,37,86 -----	1-59
A	US 2007/196481 A1 (AMIDON GREGORY E [US] ET AL) 23 August 2007 (2007-08-23) paragraphs [0345] - [0352], [0382] - [0384] -----	1,14,22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/000438

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2006002860 A1	05-01-2006	CN 101027044 A	29-08-2007
		DE 102004032049 A1	19-01-2006
		US 2008248113 A1	09-10-2008
US 2005031546 A1	10-02-2005	AT 356618 T	15-04-2007
		AU 2004264667 A1	24-02-2005
		BR FI0413318 A	10-10-2006
		CA 2534932 A1	24-02-2005
		CL 20172004 A1	20-05-2005
		CN 1863513 A	15-11-2006
		CN 1863514 A	15-11-2006
		DE 10336400 A1	24-03-2005
		DK 1658055 T3	02-07-2007
		EC SF066346 A	30-08-2006
		EP 1658055 A1	24-05-2006
		WO 2005016314 A1	24-02-2005
		ES 2285497 T3	16-11-2007
		HK 1095081 A1	26-10-2007
		HK 1095082 A1	28-09-2007
		HR 20070272 T3	31-07-2007
		JP 2007501202 T	25-01-2007
		KR 20060069832 A	22-06-2006
		US 2008247959 A1	09-10-2008
		US 2006193782 A1	31-08-2006
US 2007048228 A1	01-03-2007	US 2008311049 A1	18-12-2008
US 2007190142 A1	16-08-2007	NONE	
EP 1897545 A	12-03-2008	AR 062511 A1	12-11-2008
		AU 2007287341 A1	28-02-2008
		DE 202007011825 U1	30-04-2008
		WO 2008023261 A1	28-02-2008
		US 2009081290 A1	26-03-2009
US 2007196481 A1	23-08-2007	NONE	

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference GRA3402-WO	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/416
International application No. PCT/EP2009/000438	International filing date (day/month/year) 23.01.2009	Priority date (day/month/year) 25.01.2008	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. A61K9/20			
Applicant Grünenthal GmbH			
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>3</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of _____ sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) _____, containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).			
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☒ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☒ Box No. VI Certain documents cited ☒ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 2009-06-24		Date of completion of this report 21.01.2010	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized officer Giese, Hans-Hermann Telephone No. +49 89 2399-8488 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2009/000438

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on
- ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on (*replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report*):

Description, Pages

1-130 as originally filed

Claims, Numbers

1-59 as originally filed

Drawings, Sheets

1/21-21/21 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
5. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 70.2 (e)).
6. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) have been received and taken into account in drawing up this report (Rule 45bis.3(b) and (c)).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2009/000438

Box No. II Priority

1. ☒ This report has been established as if no priority had been claimed due to the failure to furnish within the prescribed time limit the requested:
- ☒ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 66.7(a)).
 - ☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 66.7(b)).
2. ☐ This report has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rule 64.1). Thus for the purposes of this report, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-59</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-59</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-59</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2009/000438

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item V

The application concerns dosage forms with controlled release of a pharmacologically active compound having a breaking strength B1 of at least 500 N in direction of extension E1 and having a breaking strength B2 of less than 500 N in direction of extension E2.

Reference is made to:

D1: US2006002860

D2: US2005031546

D3: US2007048228

D4: US2007190142

Patentability

Claim 59 relates to a subject-matter considered by the Authority to be covered by the provision of Rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT. The patentability of claim 59 is inter alia dependent upon their formulation as well as upon national and regional laws and no unifying criteria is provided in this field by the PCT. Their assessment will be carried out based on the alleged effects of the compounds/compositions searched in the International Search Report.

Novelty (Article 33(2) PCT)

Present claim 1 refers to a dosage form of a pharmacologically active compound having (a) a breaking strength B1 of at least 500 N in direction of extension E1 and having (b) a breaking strength B2 of less than 500 N in direction of extension E2.

Document D1 (see citations in the search report) discloses abuse - proofed oral dosage forms with controlled opioid release exhibiting a breaking strength of at least 500 N having. The tablets comprise polymers such as polyethylene oxides in combination with hydroxypropylmethylcellulose.

Document D2 (see citations in the search report) relates to abuse - proofed dosage forms such as tablet having an opioid or opiate, synthetic or natural polymer(s) (such as polyethylene oxide) and exhibiting a breaking strength of at least 500 N.

Document D3 (see citations in the search report) discloses abuse - proofed dosage forms (e.g. tablets) comprising active ingredients with abuse potential (e.g. opioids), auxiliary substances, polymers and wherein the dosage form exhibits a breaking strength of at least 500 N.

Document D4 (see citations in the search report) is also considered relevant: Oblong tablets have a diameter from about 5.1 mm to about 10 mm and length from about 5.1 mm to about 30 mm and a breaking strength is measured against the seam, with a maximum force of 500 Newton.

However, all cited documents lack in describing explicitly breaking strengths of at least 500 N in both directions E1 and E2. Therefore, claims 1-59 are considered novel (Art 33(2) PCT).

Inventive Step (Article 33(3) PCT)

The problem to be solved in present application was to provide tamper - resistant pharmaceutical dosage forms, (1) of which the release profile may be varied within certain limits without diminishing the tamper resistance and without deteriorating the compliance of the pharmaceutical dosage form, (2) which do not exhibit the shortcomings of the dosage forms of the state of the art and which in particular allows for an improved control of the release profile of the active pharmaceutical ingredient incorporated in the oral dosage form, (3) which allows to regain the original release profile of an elaborated formulation for an oral dosage form, the release pattern of which has experienced changes due to modifications to the composition of said formulation (see on page 7, §5 to page 8, §1).

The proposed solution as claimed in independent claim 1 essentially consists in the definition of desired breaking strengths of 500 N in both directions E1 and E2. However, the proposed solution is reflected in claims 37-52:

The solution proposed by the present application is a tamper - resistant pharmaceutical dosage form having a retarded release profile, comprising at least one pharmaceutically active ingredient with potential for abuse, and having a shape comprising a longitudinal axis and two opposite longitudinal edges, a transversal axis perpendicular to the longitudinal axis and two opposite transversal edges, a front side, an opposite back side and a circumferential rim between said front and back side, wherein the front side and/or the back side comprise a basis area and wherein the front side and/or the back side comprise at least one bulge which extends above said basis area, said at least one bulge being present at and/or adjacent to at least a section of one or both longitudinal edges and/or at and/or adjacent to at least a section of one or both transversal edges and/or between both longitudinal edges and both transversal edges (see on page 8, §3 to page 9, §5).

The cited documents D1 to D4 deal with the same problem of providing tamper-resistant dosage forms (see citations above). They all propose very hard tablets:

For example D1 is regarded as being the closest prior art to the subject - matter of claim 1 (see the citations in the search report, in particular §133-134, claims 1, 4, 5, 21): D1 intends to provide an improved dosage form with controlled release of opioids with potential for abuse. The abuse - proofed oral dosage form with controlled opioid

release for once daily administration, is characterised in that it comprises at least one opioid with potential for abuse, a polymer, auxiliary substances and optionally a delayed - release coating. The final product exhibits a breaking strength of at least 500 N, preferably of at least 1000 N.

The subject - matter of claim 1 therefore differs from this known prior art document in that it defines a breaking strength of at least 500 N in the direction E1 and of less than 500 N in the direction E2.

D1 does not disclose such different breaking strengths nor motivates the skilled person to adapt the dosage form in order to achieve different breaking strengths either by modifying the mixture of ingredients or by modifying the shape of the dosage form. The documents D2, D3 or D4 also disclose breaking strengths of the respective tablets (see D2 in §§9, 106, 110-113, 117, 124, 128, 133 and claims 1, 9, see D3 in §§15, 16, 197-199, 205, 213, 220, 221, 236 and claim 1, see D4 in §§13, 192-194) which have a oblong shape. There is no indication in the cited prior art to modify the shape of the tablet in the sense of the present application.

However, with regard to the posed technical problems the application does not provide convincing data that the problems have been solved:

(1) The release profile may be varied within certain limits without diminishing the tamper resistance and without deteriorating the compliance of the pharmaceutical dosage form. Example 3 deals with storage stability. Example 5 describes dissolution profiles according to the "standard shape" and the shape H0-shape. No specific shape can be assigned to "H0" like proposed in the figures 1-17. Example 6 at least defines the "H1-shape" as according to the invention. Further, it is the only example which compares dissolution of standard shape tablets with H1-shape tablets. The table at the bottom of page 130 discloses an increased dissolution for accelerated release (30min - 22% increase, 120 min - 9%, 240min - 4,2% and 600min - 0,8%).

However, with regard to the tamper resistance, the application is silent. Moreover, it is probable that the abuse of the drug is facilitated because the breaking strength is decreased.

(2) A dosage form which allows for an improved control of the release profile of the active pharmaceutical ingredient incorporated in the oral dosage form. Example 6 provides evidence for at least the accelerated release.

(3) A dosage form which allows to regain the original release profile of an elaborated formulation for an oral dosage form, the release pattern of which has experienced changes due to modifications to the composition of said formulation. The application does not provide evidence that this part of the problem has been solved.

The example 3 of the application reports in length on the improved storage stability of the tablets with H-shape. However, storage stability has not been part of the posed problem and further, the reason of this effect is not clear. The figures 21-24 merely

show marginal improvements in storage stability. The comparative examples C-2 to C-4 in example comprise different amounts of ingredients than the examples I-3 and I-4 and, consequently, the results in view of breaking strengths are under question.

In summary, the posed problem has not been convincingly solved and no inventive step can be assigned (Article 33(3) PCT).

Re Item VI

Document D5 = EP1897545 (see citations in the search report) appears to be very pertinent for the assessment of novelty of the present claims (Art 33(2) and R 70.10 PCT): D5 describes solid oral extended release pharmaceutical dosage forms such as tablets comprising polyethylene oxide, an opioid and which tablets exhibit a cracking force of at least about 120 N.

Re Item VII

As required by Rule 5.1(a)(ii) PCT, it is appropriate to identify the relevant documents and to discuss the relevant background art disclosed therein briefly (see also the Guidelines II, 4.4 PCT).

Re Item VIII

The claim 1 does not fulfil the requirements of Article 6 PCT because it lacks the essential feature namely the H-shape which leads to the difference in breaking strength (see claims 27-52).

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

GRÜNENTHAL GMBH
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 23 June 2010 (23.06.2010)
Applicant's or agent's file reference GRA3402-WO
International application No. PCT/EP2009/000438

IMPORTANT NOTIFICATION
International filing date (day/month/year) 23 January 2009 (23.01.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

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 SCHULZE, Andrea Gleimstrasse 50 10437 Berlin Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:
The person identified in Box 2 should be added to the record as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the International Searching Authority	☐ the designated Offices concerned
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☒ the elected Offices concerned
	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Foray Richard e-mail pt05.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 05
Facsimile No. +41 22 338 89 75	

FORMA DE DOSIFICACIÓN FARMACÉUTICA

CAMPO DE LA INVENCION

5

La invención se refiere a formas de dosificación farmacéutica, de preferencia una tableta para administración oral.

ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA

10

Para muchos compuestos farmacéuticos activos todavía es preferible su administración por vía oral en forma de tabletas. También es bien sabido que dependiendo de cómo está formulado un ingrediente farmacéutico activo en una tableta su patrón de liberación puede ser modificado. Con respecto a esto, las tabletas que proveen un perfil de liberación retardado son de importancia primaria. Con tabletas de liberación retardada es necesario tener cuidado con que bajo ninguna circunstancia el ingrediente farmacéutico activo sea liberado completamente e instantáneamente de forma descontrolada ("dosis de dumping", liberación descontrolada) ya que regularmente la dosis usada para tabletas de liberación retardada es mucho más alta que para las tabletas de liberación no retardada. Esto puede causar serios efectos adversos o aún la muerte dependiendo del ingrediente activo y la potencia de él.

20

La liberación controlada (p. ej: liberación retardada, liberación prolongada, liberación sostenida y similares) se puede basar en varios conceptos tales como el revestimiento de la forma farmacéutica con una membrana de liberación controlada, envolviendo el compuesto farmacológicamente activo en una matriz, o uniendo el compuesto fármaco- lógicamente activo a una resina de intercambio iónico, formando un complejo del compuesto farmacológicamente activo, y similares. En este contexto, se puede hacer referencia a, por ejemplo, WA Ritschel, Die tablette, 2. Auflage, Editio Cantor Verlag Aulendorf, 2002.

25

30

En WO 01/97783 A1 una liberación controlada, en particular, una droga oral en forma de liberación retardada para liberar en por lo menos una porción de una región definida por el estómago y el tracto gastrointestinal se obtiene mediante el empleo de una matriz sólida monolítica que tiene una forma no circular en la que el eje longitudinal tiene una longitud máxima de 3,0 cm y el eje transversal alcanza una longitud mínima de 1,2 cm en el espacio de una hora de inmersión en agua. Además, se requiere que la matriz tenga una forma la cual cuando se proyecte sobre un plano sea, o bien un óvalo, o un paralelogramo.

35

40

US. 4.353.887 describe un comprimido divisible que exhibe una liberación controlada y retardada de una sustancia activa. Esto se logra mediante el uso de una envoltura en una tableta compactada con una forma oblonga en la que la relación longitud, ancho y profundidad es de aproximadamente 2,5 a 5: aproximadamente 0,9 a 2:1 y el ancho

constituyen al menos $2/3$ de la longitud. Además, una o más ranuras divisorias relativamente profundas tienen que estar presentes, las que corran perpendicularmente a la longitud y profundidad y que tengan una profundidad total de aproximadamente $1/3$ de aproximadamente la mitad ($1/6$) de la profundidad de la tableta.

5

WO 01/09661 se dirige a una formulación de liberación controlada, capaz de proporcionar sostenida, prolongada, repetida y / o liberación retardada de oxicodona.

WO 03/094812 se refiere a las dosificaciones farmacéuticas sólidas que contienen opioides resistentes al abuso que comprende un portador de liberación sostenida y una cantidad analgésicamente efectiva de un analgésico opioide en combinación con una cantidad de un opioide inhibidor de la euforia de un receptor antagonista aislado no tóxico N-metil-D-aspartato el cual es sustancialmente no liberado cuando la forma de dosificación se administra intacta.

15

WO 99/48481 describe una tableta para la liberación controlada de un ingrediente farmacéutico activo. La tableta dispone de un núcleo con una configuración de rosquilla con un agujero cilíndrico que se extiende a través del centro del núcleo. El núcleo está recubierto con un material hidrófobo, insoluble en agua que cubre todo el núcleo, salvo lo que se define por el agujero cilíndrico.

20

GB-A-2 057 878 revela un comprimido divisible que tiene una liberación controlada y retardada de la sustancia activa, que consiste en un compacto que está formado por al menos una sustancia activa en una composición adjunta que efectúa una liberación retardada y controlada de la sustancia activa, siendo el compacto de una forma oblonga en la que la relación entre longitud y anchura a la profundidad es de aproximadamente 2,5 a 5: aproximadamente 0,9 a 2:1 y el ancho constituye mayormente $2/3$ de la longitud, y en el cual están presentes una o más ranuras divisorias relativamente profunda las cuales corren perpendicularmente a la longitud y profundidad y tienen una profundidad total de aproximadamente $1/3$ a aproximadamente $1/2$ de la profundidad de la tableta, pero son al menos tan profundas que un área de la superficie de la ranura multiplicado por el número de fragmentos posibles constituye un máximo del 15% del área de la superficie de la tableta no dividida, las caras basal y superior independientemente una de la otra, son planas o están curvadas en forma convexa cerca de los ejes longitudinales o casi paralelo a estos ejes, las caras laterales son planas, y las caras de los extremos pueden ser de cualquier forma y los bordes opcionalmente son biselados o redondeados.

25

30

35

DE-A 198 56 147 revela una forma de dosificación sólida, alargada con un eje largo y con una longitud que se define por la proyección de los extremos de la forma de dosificación al eje largo, donde un área transversal orientada perpendicularmente al eje largo tiene una superficie que es variable a lo largo del eje mayor y aumenta desde un área transversal que se encuentra entre los extremos y tiene esencialmente una superficie mínima esencialmente

40

continúa hacia los dos extremos, hasta en cada caso, un área de sección transversal con una superficie máxima, donde la distancia de la sección transversal máxima de la superficie la cual se localiza cerca de un extremo desde el área de máxima sección transversal la cual se localiza cerca del otro extremo, se proyecta sobre el eje largo, mas de la mitad de la longitud de la forma de dosificación

DE 28 08 505 C2 revela una tableta que se disuelve a una velocidad prácticamente constante, y que contiene un componente soluble al agua, así como una envoltura insoluble en agua. Se requiere que el costado de la tableta debe contener una o más cavidades con una amplitud de 0,1 a 1,0 mm, una profundidad de 0,1 a 0,4 mm y una longitud de más de 0,1 mm, en el que el lado de dichas cavidades es inferior a $1/6$ del costado total de la tableta.

En DE 692 29 881 T2 se propone obtener una tableta con un perfil de liberación retardada por el uso de un gel soluble en agua, así como de un recubrimiento específico que tenga un espesor específico. El revestimiento tiene que contener etilcelulosa o acetilcelulosa y tiene que ser insoluble en agua, así como insoluble en líquidos gástricos.

Una tableta que tiene un perfil de liberación controlada de acuerdo con WO 99/48481 A1 será obtenida por medio del uso del material del núcleo con forma de rosquilla con un agujero cilíndrico. Una envoltura hidrofóbica, insoluble en agua se aplica al núcleo con forma de rosquilla, excepto por el costado de dicho núcleo el cual rodea el agujero cilíndrico. De esta forma se superará una limitación inherente de tabletas monolíticas comprimidas para dosis de liberación extendida, por ejemplo el aumento en la resistencia de la longitud con el tiempo a causa de la insolubilidad del polímero. Aparentemente, este problema ha sido resuelto asegurando que el área más interna expuesta de la configuración de rosquilla esté libre de cualquier revestimiento.

En DE 42 39 065 A1 se describe hacer uso de una tableta oblonga en que solo los bordes opuestos de ella están en contacto con un lado subyacente pero no en la sección intermedia. De esta manera la tableta es fácilmente divisible con el uso de una mano solamente. Las dos partes que forman esta tableta oblonga pueden tener la forma de sectores esféricos.

Es bien sabido que una formulación farmacéutica o su manera de manufactura, p. ej. para una forma de dosificación oral, puede sufrir modificaciones durante el testeo clínico, por ejemplo con respecto a los ingredientes usados o a la cantidad relativa de excipientes usados durante su manufactura. Frecuentemente, tales modificaciones por lo menos en alguna extensión tienen un impacto en el perfil de liberación de los ingredientes farmacéuticamente activos. Esto es particularmente molesto si para una formulación específica ya se ha encontrado un perfil de liberación aprobado óptimo el que no puede ser reproducido con la formulación modificada. En tal caso, las pruebas clínicas tienen que ser interrumpidas o tienen que empezar de nuevo desde el principio. Teniendo en cuenta, la enorme cantidad de

gastos que son necesarios para sacar una nueva formulación de un medicamento por y a través del escenario anterior, está indudablemente probado que es poco satisfactorio.

Formas de dosificación farmacéutica que tienen una gran resistencia de ruptura (resistencia a la compresión) han sido reportadas recientemente. Formas de dosificación de éste tipo también pueden mostrar un cierto grado de liberación controlada del compuesto farmacológicamente activo que contienen ellos. La mayor ventaja de tales formulaciones farmacéuticas es que molerlas, pulverización particular, por métodos convencionales, tales como molerlos en un mortero o fracturarlos por medio de un martillo, es imposible o por lo menos está sustancialmente impedido.

Por un lado, las formas de dosificación farmacéutica que tienen un aumento de resistencia a la ruptura son útiles para evitar el abuso de las drogas que contiene el compuesto farmacéuticamente activo. Muchos compuestos farmacéuticamente activos, además de tener una excelente actividad en su aplicación apropiada, también tienen potencial de abuso, p. ej., pueden ser usadas por un abusador para proporcionar efectos distintos de aquellos para los que fueron previstos. Los opioides, por ejemplo, que son altamente activos en combatir dolores severos a muy severos, son usados frecuentemente por abusadores para inducir un estado de narcosis o euforia. Con el objeto de hacer posible el abuso, las formas de dosificación farmacéutica correspondientes, tales como tabletas o cápsulas son trituradas, por ejemplo, molidas en un mortero, por el abusador, el compuesto activo es extraído del polvo resultante usando de preferencia un líquido acuoso y la solución resultante, después de ser filtrada opcionalmente a través de algodón de lana o algodón de celulosa, y se administra parenteralmente, en particular en forma intravenosa. Un fenómeno agregado de éste tipo de administración, en comparación con la administración abusiva oral, es un aumento acelerado de los niveles del compuesto activo dando al abusador el efecto deseado, a saber "patada" o "embestida". Esta patada también se obtiene si la dosificación farmacéutica es administrada nasalmente, p. ej. es inhalada. Como las formas de dosificación farmacéutica de liberación controlada que contienen compuestos activos con potencial de abuso no dan la intensidad de patada deseada por el abusador cuando la ingiere oralmente aún en cantidades abusivamente altas, tales formas de dosificación farmacéutica también son trituradas y extraídas con el objeto de ser abusadas. Las formas de dosificación farmacéutica que exhiben una resistencia aumentada a la ruptura, sin embargo, no pueden ser pulverizadas por métodos convencionales y así, no pueden ser administradas por vía nasal evitando por lo tanto el abuso de la droga. En el contexto de tales formas de dosificación resistentes a la manipulación, puede referirse a, por ejemplo WO 2005/016313, WO 2005/016314, WO 2005/063214, WO 2005/102286, WO 2006/002883, WO 2006/002884, WO 2006/002886, y WO 2006/082097.

Estas formas de dosificación tienen una resistencia a la ruptura de por lo menos 500 N en cada dirección de extensión.

Por otro lado, las formas de dosificación farmacéutica que tienen una resistencia a la ruptura aumentada son útiles para evitar una sobredosis (no intencional) del compuesto farmacológicamente activo contenido en él, cuya sobredosis podría ser causada de otra forma disminuyendo el efecto retardado causado por la pulverización. Es sabido que muchos

5 pacientes, particularmente pacientes de más edad frecuentemente tienen dificultad para tomar formas de dosificación farmacéutica sólidas, tales como tabletas, cápsulas de gelatina, etc. Ellos se atragantan con estos y a veces desarrollan una pronunciada aversión a tales formas de dosificación farmacéutica. Para contrarrestar éste problema, se han desarrollado varios aparatos por medio de los cuales las formas de dosificación farmacéutica sólidas

10 tradicionales pueden ser trituradas o pulverizadas ("tritadores de tabletas"). Tales aparatos son usados, por ejemplo, por el personal que cuida a los ancianos en los hogares de ancianos. Las formas de dosificación farmacéutica son administradas a las personas que son cuidadas no como tabletas etc. sino más bien como polvo, por ejemplo para evitar el problema que implica la dificultad de tragar las tabletas. Sin embargo, la trituración de las

15 formas de dosificación farmacéuticas con tales aparatos es problemática si las formas de dosificación farmacéuticas son formulaciones de liberación prolongada. Como regla general, la trituración resulta en una destrucción de la estructura interna de la forma de dosificación farmacéutica, la cual es responsable de la liberación prolongada, por lo que así se acaba con la acción de liberación prolongada. Por consiguiente, después de la administración,

20 frecuentemente toda la sustancia fisiológicamente activa contenida originalmente en la forma de dosificación farmacéutica es liberada en un tiempo relativamente corto, por lo cual una concentración plasmática comparativamente muy alta de la sustancia se alcanza dentro de un marco de tiempo relativamente corto. De éste modo, las formulaciones originalmente de liberación prolongada se transforman en formulaciones de liberación inmediata.

25 Dependiendo de la actividad fisiológica de la sustancia, esto puede causar considerables efectos colaterales, sin embargo, y en casos extremos puede llevar incluso a la muerte del paciente. Las formas de dosificación farmacéutica que tienen una resistencia aumentada a la ruptura, sin embargo, no pueden ser trituradas por trituradores de tabletas o similares, tienen que ser tragadas como un todo evitando por lo tanto cualquier sobredosis (no intencional).

30 En éste contexto, se puede encontrar referencia en, p. ej. ,WO 2006/082099.

Estas formas de dosificación también tienen una resistencia a la ruptura de por lo menos 500 N en cada dirección de extensión.

35 El perfil de liberación de las formulaciones de liberación controlada depende de una variedad de factores, tales como propiedades de la forma de dosificación farmacéutica *per se*, la naturaleza y contenido de la matriz, la naturaleza del medio de liberación, la naturaleza y contenido del compuesto activo, la naturaleza y contenido de otros excipientes farmacéuticos lo mismo que las interrelaciones de éstos factores. Cuando el control del perfil

40 de liberación recae sobre una matriz de polímero en la cual está envuelto el compuesto activo, la velocidad de liberación depende de las propiedades de la forma de dosificación farmacéutica tales como, p. ej. entre otros, su geometría, el método de manufactura, los

aditivos y excipientes contenidos en ella, y similares. Además, la velocidad de liberación depende de las propiedades de la matriz de polímero, tales como su peso molecular, su viscosidad, propiedades de las partículas, interacción con otros polímeros, cadena de enredos, grado de uniones transversales, naturaleza química de unidades de monómeros, la interacción del material de la matriz con el medio de liberación

(p. ej. turgencia y gelificación), y similares. Aún más, la velocidad de liberación depende de las propiedades del compuesto activo, p. ej., su dosis, el tamaño de la partícula, la forma de la partícula y su solubilidad en el medio de liberación, el cual a su vez es función de varias propiedades, tales como el tamaño molecular, el peso molecular, ionogenicia, la acidez, el impedimento estérico, arreglo de los dipolos, la hidrofilia, etc. aún más, la velocidad de liberación depende de interacciones individuales de un material de matriz dado con un compuesto activo (cf. Ning Wu et al., <<diario de Liberación Controlada 102 (2005) 569 - 81; V. S. Manthana et al., Am J Drug Deliv. 2004 2(1) 43 - 57).

El perfil de liberación de formas de dosificación farmacéuticas convencionales que no muestran resistencia aumentada a la ruptura, se pueden ajustar generalmente dentro de ciertos límites, generalmente por la variación del contenido y/o la naturaleza de los excipientes farmacéuticos, tales como los polímeros que forman la matriz.

En algunos casos también se ha informado que la liberación de una droga en el cuerpo puede ser controlada por el área superficial en relación con el volumen de una forma de dosificación convencional que no presenta una mayor resistencia a la ruptura. Por ejemplo, US 5,427,798 muestra tabletas recubiertas por una película que contienen clorhidrato de bupropión y tienen una área de superficie a volumen de tableta de 3:1 a 25:1 cm^2 para tabletas de 50, 100 y 150 mg de contenido de droga. Igualmente, US 4,940,556 y US 5,198,226 muestra esferoides que contienen bloqueadores de los canales de dihidropiridina de calcio y tienen un radio de la circunferencia de radio del área de proporciones de 0,85 a 1.0.

Con respecto a las formas de dosificación farmacéutica que muestran una alta resistencia a la ruptura, sin embargo, la variación del contenido, la naturaleza de los excipientes farmacéuticos y/o el área superficial en relación al volumen también afecta las propiedades mecánicas, esto es porque la resistencia a la ruptura aumentada de la forma de dosificación farmacéutica recae típicamente en la presencia de un polímero particular que es procesado por un método particular cuando se manufactura la forma de dosificación farmacéutica. Parece ser que dicho polímero también sirve como la matriz que envuelve el compuesto farmacológicamente activo. En consecuencia, la matriz de polímero que es esencial para la resistencia a la ruptura de la forma de dosificación farmacéutica sirve simultáneamente como una matriz de liberación controlada y así, variando el contenido, la naturaleza y/o la distribución espacial del polímero causa ambos, un cambio del perfil de liberación lo mismo que un cambio de las propiedades mecánicas de la forma de dosificación farmacéutica.

Surgen problemas particulares cuando la dosis del compuesto farmacéuticamente activo y similares, así como el peso total de la forma de dosificación farmacéutica es comparativamente alta. Dependiendo del contenido y la naturaleza del compuesto farmacológicamente activo y de los excipientes farmacéuticos, el efecto retardante puede ser tan fuerte que la forma de dosificación farmacéutica no se puede adaptar a un régimen específico de dosificación, p. ej., dos veces al día, particularmente cuando la alta resistencia a la ruptura debe ser mantenida.

Por un lado, una disminución del contenido del polímero retardador con el propósito de acelerar la liberación de la droga afectaría sustancialmente las propiedades mecánicas de la forma de dosificación farmacéutica y en el peor escenario, podría disminuir completamente sus propiedades mecánicas únicas y específicas (resistencia a la ruptura). Además, una disminución del contenido de la matriz polimérica más allá de ciertos límites puede causar un deterioro o aún la pérdida de otras propiedades deseadas, tales como la estabilidad de almacenaje. Una mala estabilidad de almacenaje resulta, p. ej. en un cambio del perfil de liberación en el tiempo.

Por otro lado, agregar excipientes farmacéuticos no retardantes (auxiliares) con el propósito de activar el efecto retardante del polímero retardante podría aumentar el peso total de la forma de dosificación. Como las formas de dosificación farmacéutica de altas dosis tienen de todas maneras peso total alto, un incremento posterior del peso total es desventajoso y podría deteriorar la aceptación del paciente (p. ej. facilidad para tragar).

Por lo tanto hay una demanda por las formas de dosificación farmacéuticas, particularmente formas de dosificación farmacéutica resistentes a la manipulación, el perfil de liberación de los cuales se puede variar dentro de ciertos límites, sin disminuir la resistencia a la manipulación y sin deteriorar la confiabilidad de la forma de dosificación farmacéutica.

Es un objetivo de la invención proveer formas de dosificación farmacéutica que tengan ventajas comparadas con las formas de dosificación farmacéutica de la primera técnica

Otro objetivo de la presente invención es proveer una forma de dosificación oral que no presente los defectos de las formas de dosificación del estado de la técnica y que en particular permita un control mejorado del perfil de liberación del ingrediente farmacéutico activo incorporado en la forma de dosificación oral. Otro objetivo de la presente invención ha sido permitir recuperar el perfil de liberación original de una formulación elaborada para una forma de dosificación oral, el patrón de liberación de los cuales ha experimentado cambios debido a las modificaciones de la composición de dicha formulación.

Estos objetivos han sido resueltos por la materia descrita de aquí en adelante.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere en un primer aspecto a una forma de dosificación farmacéutica, especialmente una forma de dosificación oral, particularmente una tableta, que comprende por lo menos un ingrediente farmacéuticamente activo, y que 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 dicho frente y lado posterior, donde el lado frontal y/o el lado posterior comprende un área basal y en que el lado frontal y/o el lado posterior comprenden por lo menos una protuberancia que se extiende sobre dicha área basal, estando presente por lo menos una de dicha protuberancia 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. El lado frontal y/o el lado posterior de la forma de dosificación, en particular el área basal del lado frontal y/o el área basal del lado posterior, pueden además poseer por lo menos una ranura.

La presente invención se refiere en un segundo aspecto a formas de dosificación farmacéutica resistentes a la manipulación que tenga un perfil de liberación retardada, especialmente una forma de dosificación oral resistente a la manipulación que tenga un perfil de liberación retardada, particularmente una tableta resistente a la manipulación que tenga un perfil de liberación retardada, que contenga por lo menos un ingrediente farmacéuticamente activo con potencial para el abuso, y que tenga una forma que disponga de 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 comprende un área basal y donde el área frontal y/o el lado posterior comprende por lo menos una protuberancia que se extiende sobre dicha área basal, estando presente por lo menos una de dicha protuberancia en y/o adyacente a por lo menos una sección de uno o ambos bordes transversales y/o entre ambos bordes longitudinales y/o a y/o adyacentes por lo menos una sección de uno o ambos bordes transversales y/o entre ambos bordes longitudinales y ambos bordes transversales. El lado frontal y/o el lado posterior de la forma de dosificación, en particular el área basal del lado frontal y/o el área basal del lado posterior, puede además poseer por lo menos una ranura.

La presente invención se refiere en un tercer aspecto a una forma de dosificación farmacéutica de liberación controlada de un compuesto farmacológicamente activo (A) contenido en él, la forma de dosificación farmacéutica que tiene resistencia a la ruptura B_1 de por lo menos 500 N en la dirección de extensión E_1 , y que tiene una resistencia a la ruptura B_2 de menos de 500 N en la dirección de extensión E_2 .

Las formas de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención muestran de preferencia propiedades mecánicas anisotrópicas (p. ej. diferentes propiedades mecánicas en diferentes direcciones).

Sorprendentemente se ha encontrado que modificando la forma exterior de una dosificación farmacéutica puede ser modificado el perfil de liberación sin disminuir al mismo tiempo la resistencia a la ruptura de la forma de dosificación farmacéutica. En particular, se ha encontrado con sorpresa que a pesar de una forma exterior modificada de la forma de dosificación farmacéutica la que causa cierto grado de fragilidad, la resistencia total a la ruptura puede ser mantenida.

Por otra parte, con sorpresa se ha encontrado que al modificar la forma externa de la forma de dosificación farmacéutica la estabilidad de almacenaje, p. ej. la estabilidad de almacenaje del perfil de liberación, se puede aumentar comparado con las formas de dosificación convencional que tienen un perfil de liberación comparable antes de almacenar.

Con las formas de dosificación farmacéutica de la invención, es posible tener en general un mayor control sobre el perfil de liberación de los ingredientes farmacéuticamente activos. El perfil de liberación se puede ajustar finamente o hecho de una manera más precisa, predecible y confiable, el perfil de liberación puede ser manipulado o confeccionado de manera que una variedad de perfiles de liberación retardada se pueden proveer para la misma formulación. El control del perfil de liberación con las formas de dosificación farmacéuticas de la presente invención se pueden obtener por formas de dosificación farmacéutica designadas para liberación inmediata o formas de dosificación farmacéuticas designadas para liberación retardada (sostenida). También es una ventaja que ya no es necesario depender de la elección y cantidad de polímero(s) hidrofílico para modificar el perfil de disolución de una formulación de liberación retardada la que en varias circunstancias ha probado no ser posible aún en condiciones reales.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Figura 1A) es una vista esquemática superior de una tableta de la invención. Figura 1B) es una vista en sección transversal a lo largo de A – A de la tableta de la Figura 1A).

Figura 2A) es una vista esquemática superior de otra realización de la tableta de la invención. Figura 2B) es una vista de una sección transversal a lo largo de A –A de la tableta de la Fig. 2A)

Figura 3A) es una vista esquemática superior de otra realización de una tableta de la invención. Figura 3B) es una vista de una sección transversal a lo largo de la línea A – A de la tableta de la Figura 3A). Figura 3C) es una vista de una sección transversal lateral a lo largo de B –B de la tableta de la Figura 3A).

Figura 4A) es una vista esquemática superior de otra realización de una tableta de la invención. Figura 4B) es una vista de una sección transversal lateral a lo largo de la línea A

- A de la tableta de la Figura 4A). Figura 4C) es una vista de una sección transversal lateral a lo largo de B – B de la tableta de la Figura 4A).

Figura 5A) es una vista esquemática superior de otra realización de una tableta de la invención. Figura 5B) es una vista de una sección transversal a lo largo de la línea A – A de la tableta de la Figura 5A). Figura 5C) es una vista de una sección transversal lateral a lo largo de la línea B – B de la tableta de la Figura 5A).

Figura 6A) es una vista esquemática superior de otra realización de la tableta de la invención. Figura 6B) es una vista de una sección transversal a lo largo de A - A de la tableta de la Figura 6A). Figura 6C) es una vista de una sección transversal lateral a lo largo de B - B de la tableta de la Figura 6A).

Figura 7A) es una vista esquemática de una tableta convencional oblonga. Figura 7B) es una vista esquemática de una realización de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención que tiene un aumento de la relación superficie a volumen y superficie a peso, respectivamente, realizado por un émbolo justo en el medio de la forma de dosificación farmacéutica.

Figura 8A) es una vista esquemática de una forma de dosificación farmacéutica preferida de acuerdo con la invención que tiene dos hendiduras en lados opuestos ("patios interiores"). Figura 8B) es una vista esquemática de la sección transversal de la dosificación farmacéutica que se muestra en la Figura 8A) mostrando que la cara de la sección transversal asume la forma de una H.

Figura 9A) es una vista esquemática de la cara de la sección transversal de la forma de dosificación farmacéutica que se muestra en la Figura 8A). La Figura 9B) es una vista esquemática de la cara de la sección transversal de una forma de dosificación farmacéutica que se muestra en la figura 9A). Figura 9C) es una vista esquemática de la cara de la sección transversal de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención que es similar a la cara de la sección transversal de las formas de dosificación farmacéutica que se muestran en las figuras 9A) y 9B).

Figura 10 es una vista esquemática de una forma de dosificación farmacéutica particularmente preferida de acuerdo con la invención. Figura 10A) es una vista superior, Figure 10B) es una vista lateral.

Figura 11 es una vista esquemática de una forma de dosificación farmacéutica convencional que comprende un elemento central cilíndrico y dos casquetes esféricos.

Figura 12 es una vista esquemática de una sección transversal de una forma de dosificación farmacéutica preferida (cf. Figura 8A) dividido en voxels de idéntico volumen y superficie para estimar aproximadamente la superficie total de la forma de dosificación.

5 Figure 13 es una vista esquemática de las formas de dosificación farmacéutica preferidas de acuerdo con la invención. La forma de dosificación farmacéutica que se muestra en la Figura 13A) , asume la forma de una cruz, la forma de dosificación farmacéutica que se muestra en la Figura 13B) asume la forma de una estrella.

10 Figura 14 es una vista esquemática de varias formas de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención. La forma de dosificación farmacéutica que se muestra en la Figura 14A) asume la forma de un 8 , la forma de dosificación farmacéutica que se muestra en la Figura 14B) asume la forma de un "maní aplastado ", la forma de dosificación farmacéutica que se describe en la Figura 14C) asume la forma de un cilindro doble paralelo, la forma de dosificación farmacéutica que se describe en la Figura 14D) asume la forma de un tubo paralelo doble, la forma de dosificación farmacéutica que se describe en la Figura 14E) asume la forma de un cuadrado con un agujero redondo en el medio, y la forma de dosificación farmacéutica que se describe en la Figura 14F) asume la forma de un ítem ondulado o corrugado.

20 Figure 15 es una vista esquemática de varias formas de dosificación farmacéutica preferidas de acuerdo con la invención. La forma de dosificación farmacéutica que se describe en la Figure 15A) asume la forma de un tubo corto , la forma de dosificación farmacéutica que se muestra en la Figura 15B) asume la forma de un anillo.

25 Figure 16 es una vista esquemática de formas de dosificación farmacéutica preferidas de acuerdo con la invención. La forma de dosificación farmacéutica que se describe en la Figura 16A) asume la forma de un triángulo con dos ranuras en lados opuestos, la forma de dosificación farmacéutica que se muestra en la Figura 16B) asume la forma de un pentágono con dos ranuras en lados opuestos.

Figura 17 es una vista esquemática de la cara de la sección transversal de la forma de dosificación farmacéutica preferida que se muestra en la Figura 10. En la Figura 17A) la extensión máxima (56) de la forma de dosificación ortogonal al área principal de extensión (57) de la forma de dosificación está separada desde el centro de la masa (58) de la forma de dosificación paralela de dicha área principal de extensión (57). La Figura 17B) el centro de la masa (58) está rodeado por anillos concéntricos (60a) a (60d) indicando aumento de distancias desde el centro de la masa.

40 Figura 18 es una vista esquemática de la forma de dosificación farmacéutica que se muestra en la Figura 10 y la preparación para medir la resistencia a la ruptura en direcciones de extensión E_1 , E_2 y E_3 respectivamente. Figura 18A) muestra como la forma de dosificación

farmacéutica debería colocarse entre dos mandíbulas planas (61a) y (61b) del dispositivo para medir con el objeto de medir la resistencia a la ruptura en la dirección de extensión E_1 . Figura 18B) muestra como la forma de dosificación farmacéutica debería colocarse entre las dos mandíbulas planas (61a) y (61b) del dispositivo para medir con el objeto de medir la

5 resistencia a la ruptura en dirección de la extensión E_2 . Figura 18C) muestra como la forma de dosificación farmacéutica debería colocarse entre las dos mandíbulas planas (61a) y (61b) del dispositivo para medir con el objeto de medir la resistencia a la ruptura en dirección de la extensión E_3 .

10 Figura 19 es una realización preferida del sistema de medición que se usa con el objeto de medir la resistencia a la ruptura de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención. Las dos mandíbulas (61a) y (61b) de este sistema de medición no son planas, Si no que tienen un relieve (62) y una cavidad (63, 64) respectivamente.

15 Figura 20A) muestra como la forma de dosificación farmacéutica que se muestra en la Figura 10 debería colocarse entre las dos mandíbulas (61a) y (61b) del dispositivo de medición que se muestra en la Figura 19 con el objeto de medir la resistencia a la ruptura en la dirección de extensión E_1 . Figura 20B) muestra como la forma de dosificación farmacéutica debería colocarse entre las dos mandíbulas (61a) y (61b) del dispositivo de medición con el

20 objeto de medir la resistencia a la ruptura en la dirección de extensión E_2 . Figura 20C) muestra como la forma de dosificación farmacéutica debería colocarse entre las dos mandíbulas (61a) y (61b) del dispositivo de medición con el objeto de medir la resistencia a la ruptura en la dirección de extensión E_3 .

25 Figura 21 muestra como el perfil de liberación de la tableta de acuerdo con el ejemplo inventado I-2 (forma de H) y de la tableta de acuerdo con el ejemplo comparativo C-1 (oblonga) inmediatamente después de la manufactura.

Figura 22 muestra el perfil de liberación de la tableta de acuerdo con el ejemplo inventado I-1 (forma de H) y de la tableta de acuerdo con el ejemplo inventado I-2 (forma de H).

30

Figura 23 muestra el perfil de liberación de la tableta de acuerdo con el ejemplo comparado C-1 (oblonga) antes y después bajo variadas condiciones de almacenamiento (40 °C, 6 meses; 25 °C, 9 meses; y 30 °C, 9 meses respectivamente).

35

Figura 24 muestra el perfil de liberación de la tableta de acuerdo con el ejemplo inventado I-1 (forma de H) antes y después del almacenaje bajo variadas condiciones de almacenamiento (40 °C, 6 meses; 25 °C, 9 meses; y 30 °C, 9 meses, respectivamente).

40 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

A menos que se exprese otra cosa, cualquier realización preferida de la invención que será descrita en relación con un aspecto particular de la invención de aquí en adelante, también se aplicará a los otros aspectos de la invención. Con respecto a esto, las realizaciones que se han descrito en término de palabras clave que son sinónimos o por lo menos se

5 sobreponen parcialmente con palabras clave similares mencionadas en cualquier otro lugar en la especificación, tales como "ingrediente farmacéuticamente activo" y "compuesto (A) farmacológicamente activo" o "forma de dosificación farmacéutica" y "tableta", se entenderá que son también aplicables en término de dichas palabras clave.

- 10 Un primer aspecto de la invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica, especialmente una forma de dosificación oral, particularmente una tableta, que contiene por lo menos un ingrediente farmacéuticamente activo (compuesto farmacológicamente activo), y tiene una forma que posee un eje longitudinal y dos ejes longitudinales opuestos, un eje transversal perpendicular al eje longitudinal y dos bordes transversales opuestos, un lado
- 15 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 posee un área basal y donde el lado frontal y/o el lado posterior posee por lo menos un abultamiento que se extiende sobre dicha área basal, estando presente el mencionado abultamiento en 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
- 20 sección de uno o ambos bordes transversales y/o entre ambos bordes longitudinales y ambos bordes transversales. El lado frontal y/o el lado posterior de la forma de dosificación, en particular el área basal del lado frontal y/o el área basal del lado posterior, pueden además tener por lo menos una ranura.
- 25 Aún cuando también es posible que el eje longitudinal y el eje transversal de la tableta tengan esencialmente la misma longitud, es preferible que la tableta de la invención tenga un eje longitudinal más largo que su eje transversal. Esto es, realizaciones preferidas de la tableta de la invención muestran una forma oblonga. El eje longitudinal típicamente se extiende a través de la parte media de la tableta entre ambos bordes longitudinales opuestos desde un
- 30 borde transversal al borde transversal opuesto, en particular de tal forma que su longitud es maximizada. El eje transversal típicamente se extiende desde un borde longitudinal al borde longitudinal opuesto, en particular de tal forma que su longitud es maximizada. El eje transversal está orientado de manera perpendicular al eje longitudinal.
- 35 El área basal del lado frontal y/o el lado posterior de la tableta de la invención no tiene que ser necesariamente plano, pero en una realización puede mostrar un patrón irregular o tridimensional, el cual, sin embargo, no llega a ser de la dimensión significativa de una protuberancia o una ranura.
- 40 La distancia promedio entre el área basal frontal y el área basal posterior de una realización de la tableta de la invención, generalmente es más pequeña que la longitud de su eje

transversal. Esos lados opuestos de la tableta que tienen la distancia promedio más pequeña generalmente comprenden las áreas basales frontal y posterior.

De acuerdo con otra realización preferida, se provee una tableta, en que el lado frontal y el lado posterior tienen por lo menos un abultamiento por lo menos a lo largo de una sección en y/o adyacente a ambos ejes longitudinales y/o por lo menos a lo largo de una sección en y/o adyacente a ambos bordes transversales. Con respecto a esto es aún más preferido en ciertos casos que el mencionado lado frontal y el lado posterior tengan por lo menos un abultamiento continuo en y/o adyacente a por lo menos dos tercios de ambos bordes longitudinales opuesto y/o en y/o adyacente a por lo menos dos tercios de ambos bordes transversales opuestos.

El abultamiento puede tener cualquier sección transversal geométrica, y puede, por ejemplo, ser redondeado o puede tener una sección transversal rectangular, triangular o cuadrada.

Los abultamientos de preferencia tienen un ancho que es menos de la mitad del ancho, más preferible menos de un tercio del ancho de la tableta. La longitud del abultamiento puede ser muy variable. Es preferible que el largo total de un abultamiento individual sea por lo menos la mitad del largo del borde longitudinal o del eje transversal, dependiendo de su ubicación. Típicamente, la longitud total de un abultamiento es mucho más largo que su ancho, p. ej. varias veces el ancho del abultamiento, es decir más de 2, 3, 4, 5 o 6 veces de su ancho, en particular cuando está orientado en dirección longitudinal, o más de 2, 3 o 4 veces de su ancho, en particular cuando está orientado en dirección transversal. Un abultamiento en el significado de la presente invención también comprenderá una serie de porciones adyacentes de protuberancias. Estas porciones de abultamientos, cuando se ven desde arriba, pueden, por ejemplo, tener la forma de un círculo, forma oval, rectangular, cuadrada, triangular o cualquier otra forma poligonal, o puede acercarse a éstas formas, o aún tener una forma irregular.

Un abultamiento que se localiza en un borde longitudinal y/o un borde transversal pasa regularmente sobre el canto circunferencial de la tableta sin una zona de transición significativa o paso de transición, p.ej. sin un "campo". En tal realización hay una transición suave desde la parte del canto a la parte del abultamiento de manera que las superficies exteriores del canto y el abultamiento forman una superficie continua por lo menos sobre una sección. Un abultamiento que se ubica adyacente al borde longitudinal o adyacente a un borde transversal está en contraste además colocado en el canto circunferencial de la tableta pero está separado del canto en el plano del área basal por una porción, en particular una porción menor, que puede ser parte del área basal. Dicha área menor se conoce en el campo de la tecnología de tabletas como "el campo". Esta área menor usualmente tiene un ancho menor que el ancho promedio del abultamiento mismo. En una realización preferida, el campo está en el rango de cerca de 0,05 mm a cerca de 0,5 mm, p. ej. cerca de 0,1 mm.

- En una realización particularmente adecuada, la tableta de la invención está provista de abultamientos en ambos bordes longitudinales y/o ambos bordes transversales de ambos lados, frontal y posterior de la tableta, en que estos abultamientos se extienden por lo menos sobre la mitad, más preferiblemente sobre dos tercios del largo de los bordes longitudinal y/o transversal, aún más preferible sobre todo el largo de los bordes longitudinal y/o transversal.
- En otra realización preferida, los abultamientos circunscriben continuamente el área basal del lado frontal y/o el lado posterior, de preferencia los lados frontal y posterior, en y/o adyacente a los respectivos bordes longitudinales y transversales. Resultados más deseables en términos de un perfil de liberación mejorado se pueden obtener por ejemplo con tabletas de la invención que tengan abultamientos en ambos bordes longitudinales de ambos lados de la tableta. La sección transversal de estas tabletas se puede decir que es o se parece a la forma de una H. Al usar la expresión forma de H se indica justamente que el cuerpo de una tableta que tiene áreas basales opuestas, más bien planas, está provista de abultamientos opuestos en los bordes longitudinales en ambos lados del cuerpo de la tableta. Por ejemplo, en una realización con forma de H los abultamientos pueden sobresalir sobre sus respectivas áreas basales solo en una menor extensión comparado con la distancia lateral entre los abultamientos a lo largo de los bordes longitudinales opuestos, p.ej. hasta cerca de 1 o 2 mm.
- En una realización preferida, una tableta de la invención, en particular su forma oblonga, tiene en o adyacente a, en particular adyacente a, porciones mayores de ambos bordes longitudinales opuestos, en particular por lo menos a lo largo de dos tercios de los bordes longitudinales, del lado frontal por lo menos un abultamiento. En otra realización preferida, una tableta de la invención, en particular su forma oblonga, tiene por lo menos un abultamiento en o adyacente a, en particular adyacente a, porciones mayores de ambos bordes longitudinales opuestos, en particular por lo menos a lo largo de dos tercios de los bordes longitudinales, de ambos el lado frontal y el lado posterior de la tableta. En otra realización preferida, la tableta de la invención, en particular su forma oblonga, comprende un abultamiento circunferencial en o adyacente a, en particular adyacente a, el borde circunferencial del lado frontal de dicha tableta. En otra realización preferida, la tableta de la invención, en particular su forma oblonga, comprende un abultamiento circunferencial en o adyacente a, el borde circunferencial de ambos lados frontal y posterior de dicha tableta.
- De acuerdo con otra realización adecuada de la tableta de la invención, está estipulado que uno o ambos bordes longitudinales son esencialmente rectos sobre la mayor parte de su longitud y/o en que uno o ambos bordes transversales son curvos sobre la mayor parte de su longitud, en particular curvado en la forma de un arco esencialmente circular. Por supuesto también es posible que los bordes longitudinales muestren cualquier otra forma regular o irregular, por ejemplo, que tenga una porción del borde en forma de onda sobre una sección.
- También es posible que el borde transversal muestre la forma de un triángulo o cualquier otra forma poligonal. En general, ambos bordes longitudinal y transversal forman la circunferencia del lado frontal y del lado posterior de la tableta.

Para la mayoría de las aplicaciones es suficiente que el largo longitudinal, es decir, la longitud del eje longitudinal, de la tableta, no exceda 30 mm.

- 5 De acuerdo con otra realización, la tableta de la invención de preferencia tiene un grosor promedio sobre las áreas basales de los lados frontal y posterior de por lo menos 1 mm, y en particular de no más de cerca de 6 mm, en un rango más particular desde cerca de 1 mm a cerca de 3 mm o más particular aún en un rango de cerca de 2 mm a cerca de 4 mm.
- 10 De acuerdo con una realización de la tableta de la invención, el abultamiento se extiende perpendicular desde el área basal del lado frontal y/o desde el área basal del lado posterior en un promedio desde cerca de 0,5 hasta cerca de 2 mm, en particular desde cerca de 0,5 mm hasta cerca de 1 mm.
- 15 Las tabletas de la invención tienen de preferencia un largo en dirección longitudinal en el rango de cerca de 5 mm hasta cerca de 30 mm, en particular en el rango de cerca de 15 mm hasta cerca de 25 mm, más en particular cerca de 17 mm hasta cerca de 23 mm, aún más en particular cerca de 21 mm; un ancho en el rango de cerca de 5 mm hasta cerca de 15 mm, en particular en el rango de cerca de 7 mm hasta cerca de 12 mm, más en particular cerca de 7 mm hasta cerca de 10 mm, aún más en particular 7 mm, 9 mm, o 10 mm; y un grosor sobre las áreas basales en el rango de cerca de 1 mm hasta cerca de 6 mm, en particular en el rango de cerca de 1,5 mm hasta cerca de 4 mm, aún más en particular desde 2 mm hasta cerca de 4 mm, más particular aún desde cerca de 2,5 mm hasta cerca de 3,5 mm.
- 25 Como se indicó arriba, el lado frontal y/o el lado posterior de la tableta de la invención, en particular el área basal del lado frontal y/o el área basal del lado posterior, pueden tener en una realización posterior por lo menos una ranura. Como se ha descubierto, esto generalmente permite un mejoramiento mayor del control del perfil de liberación. La ranura en general en una realización representa un espacio vacío el que está incrustado en la superficie total de la tableta. Por ejemplo, el lado frontal, el lado posterior, en particular las áreas basales del lado frontal y el lado posterior, el canto y/o por lo menos un abultamiento puede estar provisto con por lo menos una ranura.
- 30 Las ranuras, vistas desde arriba, pueden tener cualquier forma regular o irregular, por ejemplo, la forma de un cuadrado, rectángulo, triángulo, oval o círculo. En una realización las ranuras pueden tener la forma de un cilindro, un cubo, un cuboide o media esfera, es decir las paredes y la abertura que forman la ranura acercan la descripción de su forma a un cilindro, un cubo, un cuboide o media esfera. Cuando se ve desde arriba, la forma de la silueta de la ranura tiene esencialmente las mismas dimensiones de ancho y largo. También es posible que cuando se ve desde arriba, la forma de la silueta de una ranura tenga una medida mayor de largo que de ancho, por ejemplo, una dimensión de largo que es por lo
- 40

menos 2, 3 o 4 veces la dimensión del ancho. En concordancia, cuando se ve desde arriba, la forma de la silueta puede ser más bien elongada, p. ej. un rectángulo, y puede tener una silueta de forma regular, p. ej. recta, en forma de onda, o zig-zag, o puede ser más bien irregular. En otra realización se puede formar un conjunto de ranuras, por ejemplo en el lado

5 frontal y/o el lado posterior. Para muchos usos se ha encontrado que es suficiente que cuando se ve desde arriba, la forma de la silueta de la ranura tenga una dimensión de longitud que sea esencialmente idéntica a la dimensión de su ancho como, por ejemplo, se puede encontrar con una forma circular, en forma de cuadrado, o ligeramente oval o ligeramente rectangular. Dicha dimensión del ancho de las ranuras, que generalmente va

10 paralela al eje transversal, usualmente es menos de la mitad del largo transversal de la tableta, en particular menos de un tercio del largo transversal de la tableta. En una realización la dimensión del ancho es esencialmente idéntica a la profundidad de la ranura o no es más de 2 o 3 veces la profundidad de la ranura. La dimensión del largo de la ranura, que regularmente se determina paralela al eje longitudinal, usualmente no es más largo que

15 tres cuartos del largo longitudinal de la tableta, en particular no es más largo que la mitad del largo longitudinal de la tableta, y de preferencia no más largo que un tercio del largo longitudinal de la tableta. Un agujero en una tableta no es una ranura en el significado de la presente invención. La forma de la silueta y la profundidad de dichas ranuras pueden variar dependiendo del perfil de liberación deseado. Usualmente se debería tener cuidado de que

20 las profundidades de estas ranuras no lleguen muy cerca del grosor de la tableta con el objeto de prevenir que al manipularla se forme un agujero a través de la tableta. De preferencia las ranuras tienen una profundidad que no va más allá de la mitad de l grosor de las tabletas de la invención. Para la mayoría de las aplicaciones frecuentemente es suficiente que la profundidad máxima de las ranuras mencionadas no vaya más allá de un

25 tercio del grosor de la tableta de la invención. El grosor promedio de la tableta de la invención en general es determinado como la distancia entre el lado frontal y posterior de la tableta o de preferencia entre el área basal del lado frontal y el área basal del lado posterior.

Usando las expresiones lado frontal y lado posterior se indicará que la tableta de la invención

30 tiene dos lados opuestos los que pueden tener cada uno abultamientos y/o ranuras. En consecuencia, la selección de cual es el lado frontal y cual es el lado posterior es más bien arbitraria. Por consiguiente, las expresiones lado frontal y lado posterior también se podrían reemplazar por primer lado y segundo lado opuesto, respectivamente.

35 En una realización de la invención, se provee una tableta en que el lado frontal y/o el lado posterior, en particular la, en particular esencialmente plana, área basal del lado frontal y/o la, en particular esencialmente plana, área basal del lado posterior, comprende además de por lo menos un abultamiento por lo menos una ranura, en particular entre abultamientos opuestos longitudinal y/o transversal.

40 En una realización de la invención está provisto que ambos lados el frontal y el posterior poseen por lo menos una ranura.

Las ranuras en el lado frontal y en el lado posterior de la tableta de la invención pueden estar por lo menos una vez parcialmente fuera de lugar o pueden estar por lo menos una vez posicionadas de manera congruente. En una realización preferida, todas las ranuras en el

5 lado frontal y todas las ranuras en el lado posterior están por lo menos parcialmente fuera de lugar o están posicionadas de una manera congruente.

Las ranuras se posicionan regularmente en el área basal del frente y/o el lado posterior de la tableta de la invención. Es posible por ejemplo colocar dos o más de las ranuras

10 mencionadas adyacentes una a la otra, p. ej. en una fila ubicada entre los bordes longitudinales del lado frontal y/o el lado posterior. Las ranuras se localizan de preferencia entre abultamientos opuestos que se extienden longitudinalmente en o adyacente a los bordes longitudinales del lado frontal o posterior de la tableta de la invención

15 En una realización preferida, una tableta de la invención, en particular su forma oblonga, tiene en o adyacente a, en particular adyacente a, porciones más grandes de ambos bordes longitudinales, en particular por lo menos a lo largo de dos tercios de los bordes longitudinales del lado frontal en por lo menos un abultamiento, y, en particular entre los abultamientos a lo largo de los bordes longitudinales opuestos, en por lo menos una ranura.

20 En otra realización preferida, una tableta de la invención, en particular su forma oblonga, tiene por lo menos un abultamiento en o adyacente a, en particular adyacente a, porciones mayores de ambos lados longitudinales opuestos, en particular por lo menos a lo largo de dos tercios de los bordes longitudinales de ambos, el lado frontal y el lado posterior de la

25 tableta lo mismo que por lo menos una ranura en el frontal y/o el lado posterior, en particular en el área basal del lado frontal y/o la base del lado posterior, de la tableta, en particular entre los abultamientos que están ubicados a lo largo de los bordes longitudinales opuestos en el lado frontal y/o el lado posterior, respectivamente. En otra realización preferida, la tableta de la invención, en particular su forma oblonga, tiene un abultamiento circunferencial

30 en o adyacente a, en particular adyacente a, el borde circunferencial del lado frontal y/o el lado posterior de dicha tableta, y por lo menos una ranura en el lado frontal y/o el lado posterior, en particular en el área basal circunscrita por el abultamiento circunferencial en el lado frontal y/o posterior. En otra realización preferida, la tableta de la invención, en particular su forma oblonga, comprende un abultamiento circunferencial en o adyacente a, en

35 particular adyacente a, el borde circunferencial de ambos, lado frontal y lado posterior de dicha tableta y por lo menos una ranura en el lado frontal y el lado posterior, en particular en el área basal circunscrita por el abultamiento circunferencial del lado posterior.

Generalmente no hay limitaciones en cuanto a ingrediente(s) farmacéuticamente activo(s)

40 (compuesto(s) farmacológicamente activo(s) que se pueden incorporar dentro de la tableta de la invención.

Ingredientes activos adecuados son aquellos que ejercen un efecto fisiológico local, lo mismo que aquellos que ejercen un efecto sistémico, después de una administración oral.

Ejemplos de ingredientes activos adecuados abarcan:

5

Drogas analgésicas y anti-inflamatorias (NSAIDs, fentanil, indometacina, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, paracetamol, piroxicam, tramadol, COX-2 inhibidores tales como celecoxib y rofecoxib);

drogas anti-arrítmicas (procainamida, quinidina, verapamil);

10

agentes antibacteriales y anti-protozoales (amoxicilina, ampicilina, benzatina penicilina, benzilpenicilina, cefaclor, cefadroxil, cefprozil, cefuroxima axetil, cefalexina, cloramfenicol, cloroquina, ciprofloxacina, claritromicina, ácido clavulánico, clindamicina, doxiciclina, eritromicina, flucloxacilina sódica, halofantrina, isoniazida, kanamicina sulfato, lincomicina, mefloquina, minociclina, nafcilina sódica, ácido nalidixico, neomicina, norfloxacina, ofloxacina, oxacilina, fenoximetil-penicilina potásica, pirimetamina-sulfadoxima, estreptomicina, TMC207);

15

anti-coagulantes (warfarina);

anti-depresivos (amitriptilina, amoxapina, butriptilina, clomipramina, desipramina, dotiepin, doxepina, fluoxetina, reboksetina, amineptina, selegilina, gepirona, imipramina, carbonato de litio, mianserina, milnacipran, nortriptilina, paroxetina, sertralina; 3-[2-[3,4-

20

dihidrobenzofuro[3,2-c]piridin-2(1H)-il]etil]-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona);

drogas anti-diabéticas (glibenclamida, metformina);
drogas anti-epilépticas (carbamazepina, clonazepam, etosuximida, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, fenobarbitona, fenitoina, primidona, tiagabina, topiramato, valpromida, vigabatrina);

25

agentes antifúngicos (amfotericina, clotrimazol, econazol, fluconazol, flucitosina, griseofulvina, itraconazol, ketoonazol, nitrato de miconazol, nistatina, terbinafina, voriconazol);

anti-histamínicos (astemizol, cinnarizina, ciproheptadina, decarboetoxiloratadina, fexofenadina, flunarizina, levocabastina, loratadina, norastemizol, oxatomida, prometazina, terfenadina);

30

drogas anti-hipertensivas (captopril, enalapril, ketanserina, lisinopril, minoxidil, prazosina, ramipril, reserpina, terazosina);

agentes anti-muscarínicos (sulfato de atropina, hioscina);

35

anti-neoplásicos y antimetabólicos (compuestos de platino, tales como cisplatino, carboplatino; taxanos, tales como paclitaxel, docetaxel; tecanos, tales como camptotecina, irinotecan, topotecan; alcaloides de la vinca, tales como vinblastina, vindesina, vincristina, vinorelbina; derivados de nucleosidos y antagonistas de ácido fólico tales como

5-fluorouracil, capecitabina, gemcitabina, mercaptopurina, tioguanina, cladribina, metotrexato;

40

agentes alquilantes, tales como las mostazas de nitrógeno, p.ej: ciclofosfamida, clorambucil, clormetina, ifosfamida, melfalan, o las nitrosoureas, p.ej: carmustina, lomustina, u otros agentes alquilantes, p.ej: busulfano, dacarbazina, procarbazina, tiotepa; antibióticos, tales

como daunorubicina, doxorubicina, idarubicina, epirubicina, bleomicina, dactinomicina, mitomicina; HER 2 anti-cuerpos, tales como trastuzumab; derivados de podofilotoxina, tales como etopósido, tenipósido, inhibidores de la farnesil transferasa, derivados antraquinona, como mitoxantrón);

5 medicamentos contra la migraña (alniditán, naratriptán, sumatriptán);

drogas anti-Parkinson (mesilato de bromocriptina, levodopa, selegilina);

agentes anti-psicóticos, hipnóticos y sedantes (alprazolam, buspirona, clordiazepóxido, clorpromazina, clozapina, diazepam, flupentixol, flufenazina, flurazepam, 9-hidroxisiperidona, lorazepam, mazapertina, olanzapina, oxazepam, pimozida, pipamperona, piracetam,

10 promazina, risperidona, selfotel, seroquel, sertindol, sulpirida, temazepam, tiotixeno, triazolam, trifluoperidol, ziprasidona, zolpidem);

agentes anti-ataque (lubeluzol, óxido de lubeluzol, riluzol, aptiganel, eliprodil, remacemida); anti-tusígeno (dextrometorfano, levodropropizina);

anti-virales (aciclovir, ganciclovir, lovirida, tivrapiña, zidovudina, lamivudina, zidovudina +

15 lamivudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, abacavir, lopinavir, amprenavir, nevirapina, efavirenz, delavirdina, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, adefovir, hidroxiurea, TMC120, TMC125, TMC278);

agentes bloqueadores beta-adrenérgicos (atenolol, carvedilol, metoprolol, nebivolol, propranolol);

20 agentes cardíacos inotrópicos (amrinona, digitoxina, digoxina, milrinona);

corticosteroides (beclometasona dipropionato, betametasona, budesonida, dexametasona, hidroocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, triamcinolona); desinfectantes (clorhexidina);

diuréticos (acetazolamida, frusemida, hidroclorotiazida, isosorbida);

25 enzimas;

aceites esenciales (anetol, aceite de anís, alcaravea, cardamomo, aceite de casia , cineol, aceite de canela, aceite de clavo, aceite de cilantro, aceite de menta dementolisado, aceite de eneldo, aceite de eucalipto, eugenol, jengibre, aceite de limón, aceite de mostaza, aceite de neroli, nuez moscada, aceite de naranja, menta, salvia, menta verde, terpineol, tomillo);

30 agentes gastro-intestinales (cimetidina, cisaprida, cloboprida, difenoxilato, domperidona, famotidina, lansoprazol, loperamida, óxido de loperamida, mesalazina, metoclopramida, mosapride, nizatidina, norcisaprida, olsalazina, omeprazol, pantoprazol, perprazol, prucaloprida, rabeprazol, ranitidina, ridogrel, sulfasalazina);

hemostáticos (ácido aminocaproico);

35 agentes reguladores de lípidos (atorvastatina, lovastatina, pravastatina, probucol, simvastatina);

anestésicos locales (benzocaína, lidocaína);

analgésicos opioides (buprenorfina, codeína, dextromoramide, dihidrocodeína, hidrocodona, oxicodona y la morfina);

40 parasimpatomiméticos y medicamentos anti-demencia (ATT-082, eptastigmina, galantamina, metrifonato, milamelina, neostigmina, fisostigmina, tacrina, donepezilo, rivastigmina, sabcomelina, talsaclidina, xanomelina, memantina, lazabemida);

péptidos y proteínas (anticuerpos, becaplermina, ciclosporina, eritropoyetina, inmunoglobulinas, insulina);

hormonas sexuales (estrógenos, estrógenos conjugados, etinilestradiol, mestranol, estradiol, estrona, estriol; progestágenos, acetato de clormadinona, acetato de ciproterona, 17-desacetil norgestimato, desogestrel, dienogest, didrogesterona, diacetato de etinodiol, gestodeno, 3-ceto desogestrel, levonorgestrel, linestrenol, acetato de medroxiprogesterona, megestrol, noretindrona, acetato de noretindrona, noretisterona, acetato de noretisterona, noretinodrel, norgestimato, norgestrel, norgestrienona, progesterona, acetato de quingestanol);

agentes estimulantes (sildenafil);

vasodilatadores (amlodipino, buflomedil, nitrito de amilo, diltiazem, dipiridamol, nitroglicerina, dinitrato de isosorbida, lidoflazina, molsidomina, nicardipina, nifedipina, oxpentifilina, tetranitrato de pentaeritritol), sus N-óxidos, sus ácido o bases farmacéuticamente aceptable agregado de sales y sus formas estereoquímicamente isoméricas.

La adición de sales ácidas farmacéuticamente aceptables comprende las formas de adición de sales ácidas que pueden obtenerse tratando la forma básica del ingrediente activo con ácidos orgánicos e inorgánicos apropiados. Los ingredientes activos que contiene un protón ácido puede ser convertido en su forma de sal agregada como metal no tóxico o amina por medio de tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. El término adición de sal también comprende los hidratos y adición de formas de solventes que los ingredientes activos son capaces de formar. Ejemplos de tales formas son por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares. Las formas N-óxido de los ingredientes activos incluyen las sustancias activas en el que uno o varios átomos de nitrógeno se oxidan a las formas denominadas N-óxido.

El (los) ingrediente(s) activo(s) es (están) presente(s) en la forma de dosificación de una cantidad terapéuticamente eficaz. La cantidad que constituye una cantidad terapéuticamente efectiva varía según los ingredientes utilizados, la enfermedad que padece, la gravedad de dicha enfermedad, el paciente que se está tratando, y si la forma de dosificación está diseñado para una liberación inmediata o retardada. La cantidad de ingrediente(s) activo(s) utilizados en la presente invención, preferentemente oscila entre el 0,01% a aproximadamente el 90% (p / p), en particular, de aproximadamente el 0,01% a un 50% (p / p), más en particular, de alrededor de 20% a un 50% (p / p).

A menos que explícitamente se indique lo contrario, en el sentido de la presente invención la indicación "p / p" se entenderá el peso de la sustancia especificada por el peso total de la composición que forman la tableta.

En una realización, el uno o varios principios activos se han incorporado en una tableta de liberación inmediata.

En otra realización, el uno o varios principios activos se han incorporado en forma de tabletas de liberación retardada. En este caso, el ingrediente(s) activo (s) de la tableta de la invención es (están) convencionalmente incrustado en las ayudas de la formulación convencionales y/o uno o varios polímeros hidrofílicos. Estos polímeros hidrofílicos tienden a hincharse al contacto con fluidos acuosos después de la administración, y resulta en una capa de gel viscosa que regula la liberación de la droga. Preferiblemente, la viscosidad de estos polímeros está en rangos de 150 a 100.000 mPa.s (viscosidad aparente de una solución acuosa al 2% a 20 ° C). Ejemplos de polímeros hidrofílicos adecuados incluyen:

- 10 - alquilcelulosas, tales como, metilcelulosa;
- hidroxialquilcelulosas, por ejemplo, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y hidroxibutilcelulosa;
- hidroxialquil alquilcelulosas, tales como, hidroxietil metilcelulosa y hidroxipropil metilcelulosa;
- 15 - carboxialquilcelulosas, tales como, carboximetilcelulosa;
- sales de metal alcalino de carboxialquilcelulosas, tales como, carboximetilcelulosa sódica;
- carboxialquialquilcelulosas, tales como, carboximetiletilcelulosa;
- ésteres de carboxialquilcelulosa ;
- otros polisacáridos naturales, semi-sintéticos, o sintéticos, tales como, ácido alginico, metales alcalinos y sales de amonio del mismo, carragenatos, galactomananos, tragacanto, agar-agar, goma arábica, goma guar , goma xantana, almidones, pectinas, como carboximetilamilopectina de sodio, derivados de quitina como el quitosano, polifruktanos, inulina;
- 20 ácidos poliacrílico y sus sales;- ácido polimetacrílico y las sales de ellos , metacrilato copolímeros;
- 25 - polivinilalcohol;
- polivinilpirrolidona, copolímeros de polivinilpirrolidona con acetato de vinilo;
- combinaciones de polivinilalcohol y polivinilpirrolidona;
- óxidos de polialquileno tales como óxido de polietileno y óxido de polipropileno y
- 30 copolímero de óxido de etileno y óxido de propileno.

Preferiblemente, uno o más polímeros hidrofílicos son derivados de celulosa, en particular los derivados de celulosa éter, tales como por ejemplo alquilcelulosas o hidroxialquilcelulosas o hidroxialquilo alquilcelulosas, más en particular hidroxialquilcelulosas o hidroxialquilo alquilcelulosas.

Derivados mas preferidos de éter celulosa son hidroxipropil metilcelulosa (HMPC) y hidroxipropil celulosa (HPC). Diferentes grados de viscosidad de hidroxipropil celulosa e hidroxipropil metilcelulosa son obtenibles comercialmente. Hidroxipropil metilcelulosa usada de preferencia en la presente invención tiene un grado de viscosidad en el rango de cerca de 3.500 mPa.s a cerca de 100.000 mPa.s, en particular un rango de cerca de 4.000 mPa.s a cerca de 20.000 mPa.s y más en particular un grado de viscosidad de cerca de 6.500 mPa.s

a cerca de 15.000 mPa.s (viscosidad aparente de una solución acuosa al 2% a 20 °C), p.ej. hipromelosa 2208 (DOW, Antwerp, Belgium). Hidroxipropilo celulosa con una viscosidad más baja que 1.500 mPa.s (viscosidad aparente de una solución acuosa al 2% a 20 °C) es preferida, en particular hidroxipropilo celulosa que tiene una viscosidad en el rango de cerca
5 de 150 a cerca de 700 mPa.s, de preferencia desde 200 a 600 mPa.s, p.ej. Klucel EF (Hercules, Wilmington, USA).

En la presente formulación los rangos van desde cerca de 0,01 a cerca de 80% (p / p), en particular, desde cerca de 10 a cerca de 60% (p / p), más en particular, entre el 30 y 60% (p / p).
10 / p).

En suma al uno o más polímeros hidrofílicos, la formulación de liberación retardada puede tener almidón pregelatinizado en una realización. La cantidad de almidón pregelatinizado preferible está en el rango desde 5 a 80 % (p / p), en particular desde 5 a 15% (p / p).
15

En una realización, la tableta de la invención contiene por lo menos un ingrediente farmacéuticamente activo (compuesto farmacológicamente activo), almidón pregelatinizado, y HPC y/o HPMC, en particular por lo menos un ingrediente farmacéuticamente activo (compuesto farmacológicamente activo), almidón pregelatinizado, HPC y HPMC.
20

Las tabletas de acuerdo con la invención son preparadas de preferencia por medio de compresión usando un dado y un émbolo.

Las tabletas de la invención, opcionalmente pueden estar provistas, parcial o completamente,
25 con un recubrimiento convencional de tableta. Las tabletas de la presente invención son preferiblemente recubiertas con una película de recubrimiento con una película cuya composición es conocida por la técnica. El recubrimiento se aplica para mejorar la impresión estética y/o el sabor de las tabletas y la facilidad con la cual ellas pueden ser tragadas. El recubrimiento de las tabletas de la presente invención también pueden servir para otros
30 propósitos, p.ej: para mejorar la estabilidad y la vida útil. Las formulaciones de recubrimiento adecuadas contienen un polímero formador de película tal como, por ejemplo, hidroxipropil metilcelulosa, p.ej: hipromelosa 2910 (5 mPa.s), un plastificador tal como, p.ej: un glicol, p.ej: glicol propileno o glicol polietileno, un opacificante, tal como, p.ej: dióxido de titanio, y un suavizador de la película, tal como, p.ej: talco. Solventes adecuados del recubrimiento son
35 agua así como solventes orgánicos. Ejemplos de solventes orgánicos son alcoholes, p.ej: etanol o isopropanol, cetonas, p.ej: acetona, o hidrocarburos alogenados, p.ej: cloruro de metileno. Opcionalmente, el recubrimiento puede contener una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más ingredientes activos para proveer una liberación inmediata de dicho ingrediente(s) activo(s), y así para un alivio inmediato del síntoma tratado por dicho
40 ingrediente activo. Las tabletas recubiertas de la presente invención se preparan haciendo primero los núcleos de la tableta de la forma descrita arriba y a continuación la cubierta de dichos núcleos de las tabletas usando técnicas convencionales, tal como recubrirlas en un

recipiente de recubrimiento. Por ejemplo, PEG, p.ej. PEG 20.000, o HPMC pueden ser usados para el recubrimiento.

Además de los ingrediente(s) activos y polímeros hidrofílicos optativamente, la tableta de la presente invención opcionalmente puede tener agentes de formulación farmacéuticamente aceptables, tales como, rellenos, suavizantes, agentes de unión, agentes granuladores, agentes antiaglutinantes, lubricantes, sabores, tinturas y preservantes.

El relleno se puede seleccionar desde rellenos solubles, p.ej: sucrosa, lactosa, trehalosa, maltosa, manitol, sorbitol, inulina, y desde rellenos insolubles, por ejemplo, dicalcio o fosfato tricálcico, talco. Un relleno interesante es la lactosa, en particular, monohidrato de lactosa. Se pueden usar diferentes grados de lactosa. Un tipo de lactosa que se usa de preferencia en la presente invención es el monohidrato de lactosa 200 mesh (DMV, Veghel, the Netherlands). Otro monohidrato de lactosa, monohidrato de lactosa del tipo DCL 11 (DMV, Veghel, the Netherlands), también pueden ser usados preferentemente. La notación DCL se refiere a "Lactosa de Compresión Directa". El número 11 es un número de referencia del fabricante. Este tipo de lactosa se caracteriza porque el 98 % (p/p) de las partículas, basada en la cantidad total de lactosa empleada, tiene un diámetro menor que 250 µm, 30 % (p/p) a 60 % (p/p) de las partículas, basado en la cantidad total de lactosa empleada, tiene un diámetro de 100 µm, y a un máximo de 15 % (p/p) de las partículas, basado en la cantidad total de la lactosa empleada, tiene un diámetro menor que 45 µm. El porcentaje de peso del relleno va en un rango entre cerca de 6 % y cerca de 54 % (p/p).

Entre los agentes de formulación optativos que además pueden estar en la presente formulación se pueden mencionar agentes tales como polividona; almidón; goma de acacia; gelatina; derivados de algas marinas, p.ej: ácido alginico, sodio y alginato de calcio; derivados de celulosa, p.ej. etilcelulosa, hioropropil metilcelulosa, que tienen útiles propiedades de unión y granulación; suavizante tales como sílice coloidal, almidón o talco; lubricantes tales como estearato de magnesio y/o palmitato, estearato de calcio, ácido esteárico, glicol polietileno, parafina líquida, sodio o lauril sulfato de magnesio; antiadherentes tales como talco y almidón de maíz.

El primer aspecto de la presente invención puede ser más fácil de entender en función de la Figuras 1-6.

En la Figura 1A) una tableta 1 se describe mostrando su lado frontal 2 desde arriba. La tableta 1 tiene un eje longitudinal 4 en la dirección longitudinal y un eje transversal 6 perpendicular a él, en la dirección transversal. Los dos bordes longitudinales opuestos 8 y 10 y los dos bordes transversales opuestos 12 y 14 están formando la circunferencia del lado frontal 2 de la tableta 1. En la realización descrita los bordes longitudinales 8, 10 son esencialmente rectos mientras que los bordes transversales 12, 14 son redondeados. La

tableta 1 de la Figura 1A) tiene un abultamiento circunferencial 16, 20 en ambos el lado superior 2 y el lado inferior 18 (Figura 1B) que tiene el signo de referencia 20. Los abultamientos 16 y 20 están posicionados adyacentes a los bordes longitudinal y transversal y alcanzan sobre el área basal 22 del lado frontal 2, y sobre el área basal 24 del lado posterior 18, respectivamente. En la realización mostrada en la Figura 1A), 1B) las áreas basales 22, 24 tienen un ancho transversal "a" que es menor que el ancho transversal "b" de los abultamientos.

En la Figura 2A) se describe la tableta 1 la cual es más bien similar a la tableta que se muestra en la Figura 1A) con la diferencia de que el ancho lateral del área basal 22 del lado frontal 2 es más grande que el ancho transversal "b" de los respectivos abultamientos 16, 20 del lado frontal 2 y del lado posterior 18, respectivamente. La realización de la tableta 1 de la Figura 2A) también se diferencia de la Figura 1A) en cuanto a las áreas basales 22, 24 ya no son completamente planas como se describe en la Figura 1B) pero se pueden curvar hacia adentro, en particular de una forma simétrica hacia el centro como se describe en la Figura 2B).

Ambas realizaciones como se muestra en las Figuras 1 y 2 tienen en común que el canto circunferencial 26 que conecta el lado frontal 2 y el lado posterior 18 tiene un perfil más bien plano como se puede ver de las Figuras 1B) y 2B).

En la Figura 3A) se muestra otra realización de la tableta 1 de la invención la cual difiere de la tableta que se describe en la Figura 2A) en cuanto a las áreas basales 22, 24 del lado frontal 2 y el lado posterior 18, respectivamente, cada una está provista de 4 ranuras 28. Estas ranuras 28 tienen una forma esencialmente circular y están ubicadas en una línea dentro de las áreas basales 22 y 24 (s.a. Figura 3B) y Figura 3C). Como se puede observar de las Figuras 3B) y 3C) las ranuras 28 del lado frontal 2 están colocadas en una forma congruente con respecto a las ranuras 30 en el área basal 24 del lado posterior 18. De nuevo, el canto 26 tiene un perfil más bien plano. Las ranuras 28, 30 tienen una forma ahuecada en la realización descrita, esto es, desde el canto circunferencial de las ranuras la profundidad va aumentando levemente hasta el centro de las ranuras, las que pueden por ejemplo ser observadas de la Figura 3B).

La realización de la tableta 1 de acuerdo con la invención como se describe en la Figura 4A) difiere de la realización de la Figura 3A) en que los abultamientos 16 y 20 de los lados frontal y posterior 2, 18 no están más presentes a lo largo de la circunferencia entera de la tableta. En la realización de la figura 4 las secciones de los bordes transversales opuestos 12 y 14 del lado frontal 2 y el lado posterior 18 ya no están más provistos con una sección abultada. En concordancia, el abultamiento 16 del lado frontal 2 se extiende solo a lo largo de los bordes longitudinales 8 y 10 del lado frontal igual como sobre porciones de los bordes transversales opuestos 12 y 14 del lado frontal dejando en ambos bordes transversales opuestos de los lados frontal y posterior porciones significativas sin ningún abultamiento. Lo

mismo se aplica para el lado posterior en el presente caso. A las porciones de abultamiento individual del lado frontal de la realización de la Figura 4 se le han asignado números de referencia 17a y 17b para el lado frontal 2 y 21a y 21b para el lado posterior 18. Las ranuras 28 y 30 del lado frontal y posterior se encuentran en las áreas basales 22 y 24, respectivamente, y se colocan de una manera congruente como con la realización de la Figura 3 (s.a. Figura 4C). De nuevo, el canto circunferencial 26 tiene una configuración esencialmente plana.

La realización de una tableta 1 de la presente invención como se describe en la Figura 5A) difiere de la tableta como se muestra en la Figura 4 solo en cuanto a que las ranuras 28 del lado frontal 2 y las ranuras 30 del lado posterior 18 ya no están ubicadas de una manera congruente, sino que están por lo menos ligeramente fuera de lugar como se puede ver mejor de la Figura 5C).

La Figura 6A) muestra otra realización de una tableta 1 de la invención la que es bastante similar a la realización descrita en la Figura 1, por ejemplo, con respecto al borde circunferencial 16 en el lado frontal 2 lo mismo que el borde circunferencial 20 en el lado posterior 18 (no se muestra en la Figura 6A, sino en las Figuras 6B) y 6C)) y en cuanto a su forma oblonga y sus dimensiones. Diferente de la tableta de la Figura 1 la realización que se muestra en la Figura 6 hace uso de un campo circunferencial 32 en el lado frontal 2 de una tableta lo mismo que de un campo circunferencial correspondiente 34 en el lado posterior 18 (no se muestra en la Figura 6A), sino en las Figuras 6B) y 6C)). Esto es, los abultamientos circunferenciales 16 y 20 no se extienden hasta el canto circunferencial 26, pero se localizan adyacentes a, p.ej.: apartado de dicho canto 26. Como se puede concluir de las Figuras 6B) y 6C) el abultamiento 16 no va suavemente hacia la sección del canto 26, sino que termina adyacente a la sección del canto formando así una pequeña porción que se localiza a una altura mas o menos similar a la del área basal 22 del lado frontal 2. Lo mismo se aplica al campo circunferencial 34 y el abultamiento 20 en el lado posterior 18. En la realización que se muestra en las Figuras 6A) a 6C) el campo 32 del lado frontal 2 no se encuentra exactamente en el plano del área basal 22 sino ligeramente arriba. Esto se puede concluir mejor desde la Figura 6C). Lo mismo se aplica al campo 34 del lado posterior 18. Para ciertas formulaciones de tabletas se ha encontrado ventajoso hacer uso, en particular circunferencial, de secciones de campo, por ejemplo, con el objeto de aliviar el ciclo de troquelado de la producción en masa.

Un segundo aspecto de la invención se refiere a una forma de dosificación resistente a la alteración que tiene un perfil de liberación retardado, especialmente una tableta resistente a la alteración que tiene un perfil de liberación retarda, que contiene por lo menos un ingrediente farmacéuticamente activo (compuesto farmacológicamente activo) con potencial para abuso, y tiene una forma que comprende un eje longitudinal y dos ejes 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 los

mencionados lados frontal y posterior, en que el lado frontal y/o el lado posterior tienen un área basal y donde el lado frontal y/o el lado posterior tienen por lo menos un abultamiento que se extiende sobre dicha área basal, estando presente por lo menos uno de dichos abultamientos en 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. El lado frontal y/o el lado posterior de la forma de dosificación, en particular el área basal del lado frontal y/o el área basal del lado posterior, puede además tener por lo menos una ranura.

- 10 En general las enseñanzas anteriores relativas al primer aspecto de la presente invención son también aplicables a este segundo aspecto de la presente invención. Sin embargo, se enfatiza lo siguiente:

Una realización preferida de la tableta de la presente invención es una tableta con una longitud (eje longitudinal) de alrededor de 21 mm, con un ancho (eje transversal) de alrededor de 9 mm, un espesor de la parte superior del abultamiento en el lado frontal a la parte superior del abultamiento en el lado posterior de unos 5 mm, con un grosor sobre el área basal de cerca de 2 mm y una extensión de la parte superior del abultamiento desde el área basal de cerca de 1 mm, y en particular con un abultamiento circunferencial en el frente y / o en la parte posterior de la tableta, y preferentemente sin ninguna ranura por ejemplo como se concluye de la Figura. 1A).

Los principios activos con potencial para el abuso son conocidos por el experto en la materia y comprenden tranquilizantes, estimulantes, barbitúricos, narcóticos, opiáceos o derivados de opiáceos.

Un ingrediente farmacéuticamente activo (compuesto farmacológicamente activo) que se utiliza preferentemente con las tabletas resistentes a las alteraciones de la invención es un compuesto analgésico o un compuesto que quita el dolor, como por ejemplo un opioide o un derivado opiáceo, en particular, tapentadol o sus sales, más en particular, tapentadol.

Por resistentes a las alteraciones se entiende que el ingrediente activo no puede ser separado fácilmente de la tableta en una forma adecuada para el abuso, porque la tableta es tal que no puede ser fácilmente triturada. Esto hace la extracción del ingrediente activo, lo que podría ser utilizado para el abuso de drogas, desde la dificultad de la tableta, una tableta muy difícil de transformar en un polvo para inhalar.

La tableta de la invención en una realización se puede hacer resistente a la alteración incorporando por lo menos un polímero sintético o natural lo que aumenta la resistencia a la ruptura de la tableta de manera que es mucho mas alta que en una tableta convencional.

De esta forma la pulverización de la tableta por medios convencionales tales como por ejemplo, con un triturador y un mortero, se hace casi imposible, y, por lo tanto, la conversión del ingrediente activo incorporado a la tableta en una forma que es adecuada para el abuso es complicada.

5

En una realización de la presente invención, por lo menos un polímero sintético o natural es un óxido de polialquileno tal como el óxido de polietileno y óxido de polipropileno y copolímeros de óxido de propileno y óxido de propileno.

- 10 Preferiblemente, el óxido de polialquileno es el óxido de polietileno, en particular óxido de polietileno, con un peso molecular por encima de 500.000, de preferencia por encima de 1.000.000, y más preferentemente en el rango de alrededor de 2.000.000 a cerca de 7.000.000. La cantidad de óxido de polietileno puede, en un rango de una realización de alrededor de 20 a cerca del 80% (p / p), en particular, de alrededor de 20 a 50% (p / p), más
- 15 en particular, de unos 30 a un 50% (p / p).

En una realización, la tableta de la presente invención tiene una resistencia a la ruptura de al menos 300 N, en particular, por lo menos 350 N, más en particular, por lo menos 400 N, aún más, en particular, por lo menos 450 N. La resistencia a la ruptura de la tableta de la

20 invención puede ser determinado por el método de determinación de resistencia a la ruptura de las tabletas se describe en la Farmacopea 1997, página 143, 144, método N ° 2.9.8. alternativas preferidas para medir la resistencia a la ruptura se describen en relación con otros aspectos de la invención a continuación.

- 25 La liberación retardada de un ingrediente activo de una forma de dosificación oral es conocida por una persona experta en la materia. Para una tableta de liberación retardada, por lo general es suficiente administrar la tableta una o dos veces al día. El perfil de liberación retardada de la tableta de la presente invención se puede lograr mediante la incorporación del principio activo en una cantidad de polímero hidrofílico o de una mezcla de
- 30 polímeros hidrofílicos, opcionalmente también contiene agentes de formulación convencional. Estos polímeros hidrofílicos tienden a hincharse al contacto con fluidos acuosos después de la administración, y el resultado es una capa viscosa de gel regulador de drogas. Preferiblemente, la viscosidad de estos polímeros está en un rango desde 150 a 100.000 mPa.s (viscosidad aparente de una solución acuosa al 2% a 20 ° C). Ejemplos de polímeros
- 35 hidrofílicos adecuados incluyen:

- alquilcelulosas, tal como, metilcelulosa;
- hidroxialquilcelulosas, por ejemplo, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y hidroxibutilcelulosa;
- 40 - hidroxialquil alquilcelulosas, tal como, hidroxietil metilcelulosa y hidroxipropil metilcelulosa;
- carboxialquilcelulosas, tal como, carboximetilcelulosa;
- sales alcali metal de carboxialquilcelulosas, tal como, sodio carboximetilcelulosa;

- carboxialquilalquilcelulosas, tal como, carboximetiletilcelulosa;
- ésteres de carboxialquilcelulosa ;
- otros polisacáridos naturales, semi-sintéticos, o sintéticos, tales como, ácido algínico, álcali metal y sales de amonio de ellos, carragenatos, galactomananos, tragacanto, agar-agar,
- 5 goma arábica, goma guar goma xantana, almidones, pectinas, tal como carboximetilamilopectina sódica , derivados de quitina tal como quitosan, polifruktanos, inulina;
- ácidos poliacrílico y sus sales;
- Ácidos polimetacrílico y sus sales, copolímeros de metacrilato;
- 10 - Polivinilalcohol;
- Polivinilpirrolidona, copolímeros de acetato de vinilo con polivinilpirrolidona;
- Las combinaciones de polivinilalcohol y polivinilpirrolidona.

En una realización de la invención, el polímero hidrofílico en el que el ingrediente activo está

15 incorporado se selecciona de un derivado de celulosa. Preferiblemente, el derivado de celulosa es un derivado de éter celulosa, más preferiblemente el derivado de éter celulosa es HPMC. La cantidad de sustancias derivadas de celulosa pueden en una realización estar en el rango desde cerca de 1 a cerca de 20% (p / p), en particular, de cerca de 10 a un 20% (p / p).

En adición a dicho polímero sintético o natural que aumenta la resistencia a la ruptura de la

20 tableta, en particular óxido de polialquileo, y a dichos polímeros hidrofílicos, la formulación de la tableta en una realización puede tener además una molécula de glicol polialquileo, como por ejemplo PEG 6000. La cantidad de glicol polialquileo puede por ejemplo, estar en

25 el rango desde 1 a alrededor del 20% (p / p), en particular, desde cerca 1 a cerca de 10% (p / p).

En una realización, la tableta resistente a las manipulaciones de la invención comprende al

30 menos un ingrediente farmacéuticamente activo (compuesto farmacológicamente activo) con potencial para el abuso, en particular, un medicamento analgésico, más en particular, un opiáceo o un derivado opiáceo, por ejemplo, tapentadol, por lo menos un óxido de polialquileo, en particular óxido de polietileno , más en particular, óxido de polietileno con un peso molecular en un intervalo de aproximadamente 2.000.000 a 7.000.000, por lo menos un derivado de éter celulosa, en particular, hidroxipropil metilcelulosa (HMPC); y por lo menos

35 un glicol polialquileo, en particular glicol polietileno, tal como PEG 6000. En las composiciones preferidas otros componentes pueden estar presentes tales como anti-oxidantes, por ejemplo vitamina E. En otra realización, la tableta cuenta con un ingrediente farmacéuticamente activo (compuesto farmacológicamente activo) con potencial para el abuso en una cantidad de por lo menos 5 por ciento en peso; óxido de polietileno en una

40 cantidad de por lo menos 15 por ciento en peso; derivados de éter celulosa, en particular, HPMC, en una cantidad de por lo menos 5 por ciento de peso, y glicol polialquileo, en particular glicol polietileno, en una cantidad de al menos 5 por ciento de peso.

Las tabletas resistentes a la alteración de la presente invención son preferiblemente preparadas por fusión-extrusión de la formulación de la tableta. Los filamentos así obtenidos de preferencia se cortan en monolitos que luego se comprimen en tabletas.

5

Por ejemplo, se ha encontrado que, en particular cuando la tableta de la invención se produce a partir de masas monolíticas fundidas y extruídas, se obtienen tabletas muy fuertemente compactadas que no pueden ser fácilmente trituradas o aplastadas permitiendo así un muy alto grado de resistencia a la alteración. Con estas tabletas muy duras se puede

10

obtener un control mejorado del perfil de liberación del fármaco por la tableta de la presente invención.

Los comprimidos de acuerdo con la invención son de preferencia preparados a través de la compresión con un troquel, preferentemente de una masa monolítica obtenida por extrusión.

15

Si se obtiene a través de extrusión, el paso de la compresión de preferencia se realiza con una masa monolítica a una temperatura ambiente, es decir, una temperatura en el rango de 20 a 25 ° C.

Los filamentos obtenidos por medio de extrusión pueden ser sometidos a la etapa de compresión, como tal, o se pueden cortar antes de la etapa de compresión. Por supuesto, es posible someter a los filamentos extruídos con el paso de compresión o con el paso de corte cuando aún está caliente, es decir más o menos inmediatamente después del paso de extrusión. La extrusión se realiza preferentemente a través de extrusoras de doble tornillo

20

25

Los polímeros antes mencionados utilizados para la preparación de la tableta de la invención, es decir, las cadenas de estos polímeros son predominantemente orientadas preferentemente a lo largo de la dirección de la extrusión. En caso de que el monolito resultante de la extrusión tenga una longitud superior a su anchura, la compresión de dicho monolito se realiza preferiblemente con una dirección de compresión perpendicular a la longitud.

30

Un tercer aspecto de la invención se refiere a una forma de dosificación farmacéuticas con liberación controlada de un compuesto farmacológicamente activo (A) que figuran en él, la forma de dosificación farmacéutica que tiene una resistencia a la ruptura E_1 de al menos 500 N en una dirección de extensión E_1 , y con una resistencia a la ruptura B_2 de menos de 500 N en una dirección de extensión E_2 .

35

En general, las enseñanzas relacionadas con lo anterior el primer aspecto de la invención y el segundo aspecto de la invención son también aplicables a este tercer aspecto de la invención. Sin embargo, se enfatiza lo siguientes:

40

La dirección de extensión E_1 y dirección de extensión E_2 , respectivamente, principalmente, puede ser cualquier dirección de la extensión de la forma de dosificación farmacéutica, es decir, cualquier dirección de la extensión elegida arbitrariamente, suponiendo que los requerimientos correspondientes para la resistencia a la ruptura B_1 y B_2 , respectivamente, estén satisfechos.

La "resistencia a la ruptura" (resistencia a la compresión) de una forma de dosificación farmacéutica es conocida por la persona experta. A este respecto, se puede hacer referencia en, por ejemplo, WA Ritschel, Die tablette, 2. Auflage, Editio Cantor Verlag Aulendorf, 2002; Liebermann H et al., Formas de dosificación Farmacéuticas: Comprimidos, vol. 2, Salud informa, 2 edición, 1990, y la Enciclopedia de Tecnología Farmacéuticas, Salud Informa, 1 edición.

Para el propósito de la especificación, la resistencia a la ruptura es de preferencia definida como la cantidad de fuerza que es necesaria para fracturar la forma de dosificación farmacéuticas (= fuerza de ruptura). Por lo tanto, para el propósito de la especificación la forma de dosificación de preferencia no muestra la deseada resistencia a la ruptura cuando se rompe, es decir, se rompe en por lo menos en dos partes independientes que están separadas unas de la otra. En otra realización preferida, sin embargo, la forma de dosificación farmacéuticas está considerada como rota si el esfuerzo disminuye en un 25% (valor umbral) de la máxima fuerza, medida durante la medición (véase más adelante).

Las formas de dosificación de la invención se distinguen de preferencia de las formas de dosificación convencionales, en que, debido a su resistencia a la ruptura, no pueden ser pulverizadas por la aplicación de la fuerza con medios convencionales, tal como, por ejemplo, un mortero, un martillo, un mazo u otros medios habituales de pulverización, en particular dispositivos desarrollados para este fin (trituradoras de tabletas). En este sentido "pulverización" significa desmoronar en pequeñas partículas que significaría liberar inmediatamente el compuesto farmacológicamente activo (A) en un medio adecuado. Evitar la pulverización prácticamente excluye el abuso oral o parenteral, en particular por vía intravenosa o nasal.

Tabletas convencionales típicamente tiene una resistencia a la ruptura muy por debajo de 200 N en cualquier dirección de la extensión. La resistencia a la ruptura de los comprimidos redondos convencionales puede ser estimada de acuerdo a la siguiente fórmula empírica: Resistencia a la ruptura [en N] = 10 x *diámetro de la Tableta* [en mm]. Por lo tanto, de acuerdo con dicha fórmula empírica, una pastilla redonda con una resistencia a la ruptura de al menos 500 N requeriría un diámetro mínimo de por lo menos 50 mm (2 pulgadas). Esta tableta, sin embargo, no se podría tragar. La fórmula empírica de arriba no se aplica a las formas de dosificación farmacéuticas de la invención, que no son convencionales, sino más bien especial.

Además, la media real de la fuerza de masticar es de 220 N (cf., por ejemplo, PA Proeschel et al., J Dent Res 2002, 81 (7), 464-468, se adjunta copia). Esto significa que las tabletas convencionales con una resistencia a la ruptura muy por debajo de 200 N pueden ser trituradas al masticar, mientras que las formas de dosificación de acuerdo con la invención no pueden, al menos no en la dirección de la extensión E_1 .

Aún más, al aplicar una aceleración de la gravedad de unos $9,81 \text{ m/s}^2$, 500 N corresponden a una fuerza gravitatoria de más de 50 kg, es decir, las formas de dosificación farmacéuticas de acuerdo con la invención puede soportar un peso de más de 50 kg, al menos en dirección de la extensión E_1 .

Los métodos para medir la resistencia a la ruptura de una forma de dosificación farmacéuticas son conocidos por el experto. Dispositivos adecuados se adquieren en el comercio.

Por ejemplo, la resistencia a la ruptura (resistencia a la compresión) puede ser medido de acuerdo con la Farmacopea Europea 5.0, 2.9.8 o 6.0, 2.09.08 "Resistencia al aplastamiento de las Tabletas". El ensayo tiene por objeto determinar, en condiciones definidas la resistencia al aplastamiento de las tabletas, medida por la fuerza necesaria para romperlas por aplastamiento. El aparato consta de dos mandíbulas una frente a la otra, una de las cuales se mueve hacia la otra. Las superficies planas de las mandíbulas son perpendiculares a la dirección del movimiento. Las superficies de trituración de las mandíbulas son planas y más grande que la zona de contacto con la tableta. El aparato se calibra usando un sistema con una precisión de 1 Newton. La tableta se coloca entre las mandíbulas, teniendo en cuenta, cuando es aplicable, la forma, la marca de ruptura y la inscripción; por cada medición la tableta se orienta de la misma forma respecto a la dirección de aplicación de la fuerza (y la dirección de la extensión en la que la resistencia a la ruptura se va a medir). La medición se lleva a cabo en 10 tabletas, cuidando de que todos los fragmentos de las tabletas hayan sido retiradas antes de cada determinación. El resultado se expresa como la media, los valores mínimo y máximo de las fuerzas medidas, todo ello expresado en Newton.

Una descripción similar de la resistencia a la ruptura (fuerza de ruptura) se puede encontrar en el Farmacopea EE.UU. La resistencia a la ruptura, se puede medir alternativamente en concordancia con el método descrito aquí donde se afirma que la resistencia a la ruptura es la fuerza requerida para causar que una tableta falle (es decir se quiebre) en un plano específico. Las tabletas generalmente se colocan entre dos platinas, una de las cuales se mueve para aplicar la fuerza suficiente a la tableta para causar fractura. Para tabletas redondas convencionales (sección transversal circular), la carga se produce a través de su diámetro (a veces se denomina carga diametral), y la fractura se produce en el plano. La fuerza de ruptura de las tabletas comúnmente se llama dureza en la literatura Farmacéuticas; sin embargo, el uso de este término es engañoso. En la ciencia de los materiales, el termino dureza se refiere a la resistencia de una superficie a la penetración o

ranuración por una pequeña sonda. El termino fuerza de compresión también se utiliza frecuentemente para describir la resistencia de las tabletas a la aplicación de una carga de compresión. Aunque este término describe la verdadera naturaleza de la prueba con mayor precisión que el termino dureza, esto implica que las tabletas son realmente aplastados durante la prueba, que no suele ser el caso.

Alternativamente, la resistencia a la ruptura (resistencia a la compresión) se puede medir en concordancia con WO 2006/082099, lo que se puede ver como una modificación del método descrito en la Farmacopea Europea. El aparato usado para medir es de preferencia un testeador de materiales "Zwick Z 2.5", $F_{\max} = 2.5 \text{ kN}$ con un máximo provecho de 1150 mm, el cual debería ser montado con una columna y una aguja, un espacio detrás de 100 mm y una velocidad de testeo ajustable entre 0,1 y 500 mm/min junto con el software Control de Test. La medición se realiza usando un pistón de presión con insertos atornillados y un cilindro (diámetro 10 mm), un transductor de fuerza, $F_{\max}$.

1 kN, diámetro = 3 mm, clase 0,5 desde 10 N, clase 1 desde 2 N a ISO 7500-1, con certificado de pruebas del fabricante M de acuerdo a DIN 55350-18 (Zwick fuerza bruta $F_{\max} = 1.45 \text{ kN}$) (todos los aparatos de Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, Alemania) con Orden No BTC-FR 2.5 TH. D09 para el testeador, Orden No BTC-LC 0050N. P01 para el transductor de fuerza, Order No BO 70000 S06 para el dispositivo de centrado.

En una realización preferida de la invención, la resistencia a la ruptura se mide por medio de un probador de resistencia a la ruptura Sotax®, tipo HT100 (Allschwil, Suiza). Preferentemente, el dispositivo de auto alineamiento Alignment™ HT100 Sotax® no se utiliza, sólo para permitir la colocación de la forma de dosificación individualmente entre las mandíbulas con el objeto de medir la resistencia a la ruptura en direcciones de extensiones específicas. El Sotax® HT100 puede medir la resistencia a la ruptura de acuerdo con dos principios de medición diferentes: velocidad constante (cuando la mandíbula de prueba se mueve a una velocidad constante ajustable desde 5 hasta 200 mm / min.) o fuerza constante (donde la mandíbula de prueba aumenta la fuerza linealmente ajustable 5 a 100 N / s). En principio, ambos principios de medición son adecuados para medir la resistencia a la ruptura de la forma de dosificación de acuerdo con la invención. Preferiblemente, la resistencia a la ruptura se mide a una velocidad constante, de preferencia a una velocidad constante de 120 mm / min.

En una realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica es considerada como rota si está fracturada en al menos dos piezas separadas.

En otra realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica es considerada como rota si el esfuerzo disminuye en un 25% (valor umbral) de la fuerza mas alta medida durante la medición. Por ejemplo, si la mayor fuerza medida durante la medición es de 144 N, la tableta se considera como rota cuando la fuerza disminuye bajo 108 N (= 75% de 144 N; disminución en un 25%). El valor de la resistencia a la ruptura en la dirección respectiva de

la extensión es entonces 144 N. En una realización preferida, dicho valor de umbral es del 30%, más preferentemente 35%, aún más preferentemente 40%, muy preferible 45% y, en particular del 50%. Bajo estas circunstancias, una forma de dosificación puede tener que considerarse rota, aunque no se ha fracturado en al menos dos piezas separadas. Por ejemplo, una forma de dosificación que se ha roto en el medio, pero no ha fragmentada, puede que tenga que ser considerado como quebrado de acuerdo con esta definición de la resistencia a la ruptura. Así, de acuerdo con esta definición, el fracaso del test de resistencia a la ruptura a una fuerza particular puede ser debido a la fractura de la forma de dosificación o cualquier otra deformación que cause que la fuerza caiga por debajo del valor umbral, por ejemplo, ruptura, agrietamiento, resquebrajadura, segmentación, fisuras, y similares.

La Figura 18 ilustra esquemáticamente la medición de la resistencia a la ruptura de la forma de dosificación descrita en la Figura 10, en particular, el dispositivo de regulación para la forma de dosificación usada para este propósito antes y durante la medición, en tres diferentes direcciones de extensión a) a c). Esta instalación de medición es aplicable a los distintos métodos para medir la resistencia a la ruptura de la forma de dosificación, incluyendo el método anterior de acuerdo con la Farmacopea Europea, la variación del mismo (de acuerdo con Zwick) y el método preferido usando Sotax® HT100. Con este fin, la forma de dosificación se lleva a cabo entre la mandíbula planas (61a) y la mandíbula plana (61b) del aparato de aplicación de la fuerza (no se muestra) con la ayuda de dos dispositivos de 2-parte de prensado, las cuales están en cada caso firmemente sujetas (no se muestra) a las mandíbulas, una vez que se ha establecido el espacio necesario para acomodar y centrar la tableta que será medida. La separación puede ser establecida moviendo el dispositivo de prensado de 2-parte horizontalmente hacia adelante o hacia atrás en cada caso en la mandíbula en la que están montados. La medida de la resistencia a la ruptura en diferentes direcciones de las extensiones se ilustra en la Figura 18A) a la Figura 18C). La Figura 18A) ilustra la disposición para medir la resistencia a la ruptura en la dirección de la extensión E_1 que es perpendicular a la dirección principal de la extensión E_2 de la forma de dosificación. La Figura 18B) ilustra la disposición para medir la resistencia a la ruptura en la dirección principal de la extensión E_2 de la forma de dosificación. Este arreglo es el arreglo estándar cuando se mide la resistencia a la ruptura de tabletas convencionales oblonga. El dispositivo automático de Auto Alignment™ Sotax® HT100 sirve para el propósito de alinear la forma de la tableta automáticamente a fin de garantizar resultados reproducibles en esta dirección de extensión. De acuerdo con la presente invención, sin embargo, la resistencia a la ruptura de la forma de dosificación debe ser medida en diferentes direcciones de la extensión y la dirección principal de extensión puede ser entre diferentes direcciones de extensión, pero no tiene que ser así necesariamente. La Figura 18C) ilustra la disposición para medir la resistencia a la ruptura en dirección de la extensión E_3 que es perpendicular a la dirección principal de extensión E_2 de la forma de dosificación, así como perpendicular a la dirección de la extensión E_1 .

En una realización preferida, el probador de resistencia a la ruptura, de preferencia el Sotax © HT100, está equipado con dos mandíbulas planas (véase Figura 13).

En otra realización preferida, el probador de resistencia a la ruptura, de preferencia el Sotax ©, HT100 está equipado con dos mandíbulas que no son planas (véase Figuras 19, 20). Preferiblemente, una mandíbula tiene un relieve y la otra mandíbula contiene una ranura. El relieve y la ranura puede ser congruentes entre sí (como positivos y negativos), pero no tiene que ser así necesariamente.

10 Preferiblemente, el relieve actúa como un eje, punto o mandril y puede ser redondo o angular (por ejemplo, triangular, rectangular, etc.) En una realización preferida, el relieve asume la forma de una semi esfera. En otra realización preferida, el relieve adopta la forma de un cono. En otra realización preferida, el relieve adopta la forma de una pirámide trigonal o rectangular. Mas preferiblemente, el relieve adopta la forma de un medio cilindro, teniendo de
15 preferencia un radio de curvatura de 2,5 mm. En una realización preferida el centro de dicho medio cilindro se encuentra dentro de la superficie del área principal de la extensión de la mandíbula. En otra realización preferida, el centro se encuentra a unos 0,5 mm a cada lado de dicha superficie, justo en el interior de la mandíbula.

20 Preferiblemente, la ranura sirve como un descanso para el relieve. En una modalidad preferida, la ranura asume la forma de una semiesfera hueca. En otra realización preferida, la ranura asume la forma de un cono hueco. En otra realización preferida, la ranura asume la forma de una pirámide hueca trigonal o rectangular. Mas preferiblemente la ranura asume la forma de un biselado, corte o muesca de preferencia con un ángulo de 90 °.

25

La Figura 19A) muestra una vista esquemática de la mandíbula (61a) con relieve (62) y la mandíbula (61b) que tiene una ranura (63/64). El relieve (62) toma la forma de un medio cilindro que se caracteriza por el radio r' . Preferiblemente, $r' = 2,5$ mm. El centro de la sección transversal circular del medio cilindro puede estar dentro de la superficie del área principal de
30 extensión de la mandíbula, de modo que toda la mitad del cilindro forma del relieve (62).

Alternativamente, el centro de la sección transversal circular del medio cilindro puede estar dentro del cuerpo de la mandíbula, por ejemplo, a una distancia r' de la superficie de la zona principal de la extensión, por lo que solo una parte del medio cilindro forma el relieve (62).

Preferiblemente, $r' = 0$ ó 0,5 mm. La ranura se encuentra en un hueco rectangular (64) con
35 una longitud lateral de $2 \cdot x_1 + 2 \cdot x_2$ y una altura de y_2 . En el centro de dicho hueco rectangular (64) se encuentra un biselado, corte o una muesca (63) con una longitud lateral de $2 \cdot x_1$ y una altura / profundidad de y_1 . En una realización preferida, $x_1 = 3$ mm, $x_2 = 6$ mm, $y_1 = 3$ mm y $y_2 = 2$ mm. En otra realización preferida, $x_1 = 4$ mm, $x_2 = 7$ mm, $y_1 = 4$ mm y $y_2 = 2$ mm.

Preferentemente, el biselado, corte o una muesca (63) asume un ángulo de 90 °. Figura 19B)

40 y muestra una vista esquemática de las mandíbulas (61a) y (61b) en las caras (65 a) y (65b), respectivamente.

La Figura 20 muestra en analogía con la Figura 18 cómo la forma de dosificación descrita en la Figura 10 debería colocarse entre las dos mandíbulas que tienen un relieve y una ranura, respectivamente, con el objeto de medir la resistencia a la ruptura en las direcciones de las extensiones E_1 , E_2 , y E_3 . La persona experta reconoce que durante la medición, p.ej: el movimiento de las mandíbulas acercándose entre sí, puede hacer necesario asegurar más la forma de dosificación, es decir por medio de guías o pistas adecuadas (no mostradas) con el objeto de evitar que la forma de dosificación se ladee o se salga de lugar.

En general, un montaje de medición con mandíbulas equipadas con relieve y ranura (véase Figura 20) realiza mediciones en condiciones más estrictas que un equipo de medición de mandíbulas planas (véase Figura 18). Así, puede suceder que una forma de dosificación determinada, que aprueba la medición de acuerdo con la Figura 18 falle cuando sea medido en la misma dirección de la extensión de acuerdo a la Figura 20.

En cuanto a lo que se refiere la orientación de la tableta durante la medición de la fuerza de ruptura, el Farmacopea EE.UU. (USP) afirma que, en general, las tabletas se prueban ya sea a través del diámetro o paralelo al eje mas largo. Las tabletas ranuradas tienen dos posibilidades de orientación. Cuando están orientadas con sus ranuras perpendicular a la cara de la platina, la probabilidad aumenta de que el fracaso a la tracción ocurra a lo largo de la línea de la ranura. Esto proporciona información sobre la fuerza de la matriz en el punto más débil en la estructura. Cuando las pastillas ranuradas están orientadas con sus ranuras en paralelo a la cara de la platina, se obtiene más información general acerca de la fuerza de la matriz. Las tabletas con forma de cápsula o tabletas ranuradas se pueden romper mejor en una prueba de flexión de tres puntos. Un montaje, que puede ser instalado en las platinas o sustituto de las platinas, Sujeta la tableta en sus extremos y permite que la carga de ruptura se aplique a la cara opuesta en el punto medio sin apoyo de la tableta. Los montajes son a menudo obtenidos de la misma fuente que suministra el probador de dureza. La Figura 20 se ajusta a esta descripción en la USP.

La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, de preferencia tiene una resistencia a la ruptura B_1 de al menos 500 N en dirección de la extensión E_1 . Preferiblemente, la dirección de la extensión E_1 es perpendicular a la dirección principal de la extensión de la forma de dosificación. Preferiblemente, la resistencia a la ruptura en la dirección de la extensión E_1 es por lo menos 500 N sin importar de que el dispositivo de medición esté equipado con mandíbulas planas o con dos mandíbulas una de las cuales contiene un relieve y el otro con una ranura, como se describió anteriormente.

Además, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención de preferencia tiene una resistencia a la ruptura B_2 de menos de 500 N en dirección de la extensión E_2 . Preferiblemente, la dirección de extensión E_2 es la dirección principal de la extensión de la forma de dosificación. Preferiblemente, la resistencia a la ruptura en la dirección de la extensión E_2 es inferior a 500 N cuando se está midiendo con dos mandíbulas planas. Sin

embargo, no es necesario (pero posible) que la resistencia a la ruptura en la dirección de la extensión E_2 es inferior a 500 N cuando se está midiendo con dos mandíbulas una de las cuales contiene un relieve y el otro una ranura, como se describió anteriormente.

- 5 En una realización preferida de acuerdo con la invención, la resistencia a la ruptura B_1 de la forma de dosificación farmacéutica en la dirección de la extensión E_1 se mide de acuerdo con la Figura 20A), es decir, ortogonal a la dirección principal de la extensión y por medio de relieve y ranura. La resistencia a la ruptura B_2 en la dirección de la extensión E_2 , sin embargo, se mide preferiblemente de acuerdo con Figura 18B), es decir, a lo largo de la
- 10 dirección principal de la extensión y por medio de mandíbulas planas.

- La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, de preferencia muestra una fuerza mecánica sobre un amplio rango de temperaturas, además de la resistencia a la ruptura (resistencia a la compresión), opcionalmente, también suficiente dureza, resistencia
- 15 al impacto, la elasticidad de impacto, resistencia a la tracción y / o módulo de elasticidad, de manera opcional también a bajas temperaturas (por ejemplo, por debajo de -24°C , por debajo de -40°C o en nitrógeno líquido), para que sea prácticamente imposible pulverizar por masticación espontánea, moler en un mortero, golpear, etc. Por lo tanto, de preferencia, en dirección de la extensión E_1 la resistencia a la ruptura comparativamente alta de la forma
- 20 de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención se mantiene incluso a bajas o muy bajas temperaturas, por ejemplo, cuando la forma de dosificación farmacéutica está inicialmente refrigerada para aumentar su fragilidad, por ejemplo a temperaturas inferiores a -25°C , por debajo de -40°C o incluso en nitrógeno líquido.

- 25 La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención se caracteriza preferentemente por un cierto grado de resistencia a la ruptura. Esto no quiere decir que la forma de dosificación farmacéutica deba también mostrar un cierto grado de dureza. La dureza y la resistencia a la ruptura son propiedades físicas diferentes. Por lo tanto, la resistencia para manipular la forma de dosificación farmacéuticas no depende
- 30 necesariamente de la dureza de la forma de dosificación farmacéutica. Por ejemplo, debido a su resistencia a la ruptura, resistencia al impacto, el módulo de elasticidad y resistencia a la tracción, respectivamente, la forma de dosificación farmacéutica de preferencia puede deformarse al ejercer una fuerza externa, por ejemplo, utilizando un martillo, pero no puede ser pulverizada, es decir, triturada en un gran número de fragmentos. En otras palabras, la
- 35 forma de dosificación farmacéuticas de acuerdo con la invención se caracteriza por un cierto grado de resistencia a la ruptura, pero no, necesariamente también por un cierto grado de estabilidad en la forma.

- Por lo tanto, en el sentido de la especificación, una forma de dosificación farmacéutica que
- 40 se deforma al ser expuestas a una fuerza en una dirección de extensión, pero que no se rompe se considerará que tienen la resistencia a la ruptura deseada en dicha dirección de la extensión.

- Debido a las propiedades mecánicas anisotrópicas en direcciones de extensión E_1 y E_2 , la aplicación de la fuerza con medios convencionales, por ejemplo, la aplicación de 400 N, puede provocar la ruptura de la forma de dosificación en un cierto y limitado grado, pero no puede causar la pulverización de la misma. Por ejemplo, cuando la resistencia a la ruptura en la dirección de la extensión E_2 es inferior a 400 N, la forma de dosificación se rompe en pedazos por la aplicación de 400 N en dirección a la extensión E_2 . De preferencia, sin embargo, dichas piezas no se puede romper mas al aplicar 400 N o más.
- Se ha encontrado sorprendentemente que la forma exterior de las formas de dosificación farmacéutica puede variar dentro de amplios límites sin disminuir su resistencia a la ruptura. Sin embargo una variación de la forma exterior de las formas de dosificación farmacéuticas puede causar una disminución de la resistencia a la ruptura en una determinada dirección de la extensión, se ha constatado que formas específicas y la forma exterior establecen un cierto grado de fragilidad en lugares predeterminados de fractura (puntos de debilitamiento) sin disminuir por completo la resistencia total a la ruptura del resto de las formas de dosificación farmacéuticas (fragmentos).
- El grado de debilitamiento puede ser controlado y cuando se ejerce una fuerza sobre las formas de dosificación farmacéuticas, dichos puntos de debilitamiento pueden servir como sitios predeterminados de fractura, siempre que la cantidad de fuerza sea lo suficientemente alta.
- El grado de fragilidad puede ser ajustado a los valores que están muy por encima de la resistencia a la ruptura típica de las formas convencionales de dosificación farmacéuticas, por ejemplo, muy por encima de 100 N o 200 N. En particular, se ha encontrado sorprendentemente que las formas de dosificación farmacéuticas, pueden ser diseñadas para que puedan ser fracturada en pedazos grandes, por ejemplo, en mitades o tercios, por medios convencionales (por ejemplo, trituradoras de tabletas), pero no más allá. En consecuencia, los fragmentos resultantes (sub. unidades), a su vez muestran una resistencia a la ruptura que está muy por encima de la resistencia a la ruptura en el sitio predeterminado de fractura, por ejemplo, muy por encima de 500 N, de preferencia en cualquier dirección de la extensión.
- La Figura 7A) es una vista esquemática de una tableta oblonga convencional. Las áreas de sección transversal (35) y (35') son más pequeñas que las zonas de corte transversal (36) y (36') las cuales a su vez son más pequeñas que las área de sección transversal (37). Cuando se ejerce una fuerza externa (F_2) en dirección de la extensión (E_2), la presión aplicada no es constante sino que varía con las diferentes áreas de sección transversal. Por ejemplo, la presión aplicada en la sección que tiene un área de sección transversal (37) es menor que la presión en la sección, cuya superficie es de corte transversal (35) y (35'),

respectivamente, porque el área transversal (37) es mayor que las áreas de sección transversal (35) y (35').

La Figura 7B) es una vista esquemática de una realización de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención. Una relación de superficie volumen y superficie a peso, aumentada, respectivamente, se logra por un corte T en el centro de la forma de dosificación farmacéutica. Bajo estas circunstancias, al ejercer una fuerza externa (F_2) en la dirección de extensión (E_2), la presión aplicada en la sección del área que tiene un corte transversal (42) es superior a la presión en la sección, cuya superficie es de corte transversal (38) y (38'), respectivamente, porque el área transversal (42) es menor que en las zonas de corte transversal (38) y (38'). La forma de dosificación farmacéutica descrita en la Figura 7B) muestra una resistencia a la ruptura en la dirección de extensión (E_2) que es sustancialmente menor que la resistencia a la ruptura de la forma de dosificación farmacéutica descrita en la Figura 7A) en la dirección de extensión (E_2).

En Figuras 7A) y 7B), la dirección de extensión (E_2) es la dirección principal de la extensión de las formas de dosificación farmacéuticas (dirección principal de extensión, mayor dirección de extensión).

Los sitios predeterminados de fractura (puntos de debilitamiento) puede mejorar la aceptación del paciente, ya que los pacientes tienen problemas para tragar grandes formas de dosificación farmacéuticas ya que pacientes que tienen problemas pueden fracturar las formas de dosificación farmacéuticas por los lugares predeterminados de fractura (puntos de debilitamiento) antes de tragarlos. Aquellos pacientes difícilmente pueden fracturar la forma de dosificación farmacéuticas en fragmentos de un tamaño que puedan tragar. Sin embargo, como los fragmentos resultantes, a su vez no pueden ser mas pulverizados, al menos no por medios convencionales, las formas de dosificación farmacéuticas siguen siendo resistentes a las alteraciones, es decir, evitar el abuso de drogas de manera eficiente y (no intencional) sobredosis de drogas, respectivamente. En otras palabras, las formas de dosificación farmacéuticas de acuerdo con la invención realizan ambas, una resistencia mecánica muy alta con el fin de evitar el uso indebido, así como un cierto grado de debilidad mecánica a fin de mejorar la aceptación del paciente.

En una realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención proporciona fragmentos al ejercer una fuerza superior al E_2 en la dirección de extensión E_2 , de preferencia bajo condiciones estándar para medir la resistencia a la ruptura establecidas anteriormente, dichos fragmentos a su vez tienen una resistencia a la ruptura de preferencia al menos 500 N, por lo menos 550 N o por lo menos 600 N, más preferiblemente al menos 650 N, al menos 700 N, o por lo menos 750 N; aún más preferiblemente al menos 800 N, por lo menos 850 N o por lo menos 900 N, todavía más preferiblemente al menos 950 N, por lo menos 1000 N o por lo menos 1100 N, y en particular al menos 1200 N, por lo

menos 1300 N, por lo menos 1400 N o por lo menos 1500 N, preferiblemente en cualquiera (todos y cada uno) de sus direcciones de extensión.

De preferencia, la forma de dosificación proporciona a lo mas 10, más preferiblemente un
5 máximo de 8, aún más preferentemente a lo sumo 6, pero con mayor preferencia un máximo de 5, de preferencia , muy preferiblemente un máximo de 4 y, en particular, a lo sumo tres fragmentos al ejercer una fuerza que es superior a E2 en dirección de la extensión E2.

Preferiblemente, el volumen de cada fragmento es al menos el 5%, más preferiblemente al
10 menos un 10%, aún más preferiblemente al menos 15%, todavía más preferiblemente al menos un 20%, muy preferiblemente al menos el 25% y, en particular, por lo menos 30% del volumen de la forma de dosificación farmacéutica.

Se ha encontrado sorprendentemente que el perfil de liberación de la forma de dosificación
15 farmacéutica puede variar dentro de ciertos límites, variando la forma exterior de la forma de dosificación farmacéutica sin disminuir su resistencia a la manipulación. Por lo tanto, sobre todo en una alta carga de drogas , las formas de dosificación farmacéuticas según la invención permiten realizar perfiles de liberación que no puede lograrse con las formas de dosificación farmacéuticas convencionales al tener una mayor resistencia a la ruptura (por
20 ejemplo, comprimidos oblongos). Por lo general, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a la invención asume la forma de una tableta. La forma de dosificación farmacéutica de preferencia no tiene la forma de una película.

La forma de dosificación farmacéutica (tabletas) de acuerdo con la invención puede asumir
25 diversas formas. De preferencia, desde la vista superior, la forma de la dosificación farmacéutica pueden ser sustancialmente hexagonal, elíptica, cíclica, oblonga, rectangular, cuadrada, triangular, y similares. De preferencia desde una vista lateral, la forma de una dosificación farmacéutica puede ser sustancialmente plana-convexa, biconvexa, plana con
30 faceta, plana sin faceta, cíclico y similares.

Por ejemplo, la forma de dosificación farmacéuticas (tabletas) de acuerdo con la invención
puede asumir geometrías simples, tal como esférica, plana, cúbica, hexagonal y cilíndrica, o geometrías complejas, tal como, convexa, cilíndrica hueca, con forma de rosquilla, semi
35 esférica, cruziforme, astral (véase Figuras 13, 14 y 15).

En particular, las formas preferidas de la forma de dosificación (tableta), de acuerdo a la invención ya se han descrito en relación con los aspectos primero y segundo de la invención anterior.

40

En una realización particularmente preferida, la forma de dosificación farmacéuticas

(tabletas) de acuerdo con la invención se puede describir como un cuerpo que tiene un hueco o cavidad en al menos un lado, de preferencia dos huecos o cavidades en dos lados, preferentemente en lados opuestos. Alternativamente dichas cavidades y huecos, respectivamente, puede considerarse como protuberancias, depresiones, valles, hondonadas, depresiones, sindinales, profundizaciones, etc. Ejemplos de tales realizaciones se describen en las Figuras 8-10, 16A) y 16B).

La forma de dosificación farmacéutica es preferentemente adaptada para la administración oral, es decir, debe ser capaz de ser tragada. Por lo tanto, formas geométricas oscuras que son obviamente perjudiciales no puede considerarse como formas de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención.

De acuerdo con la invención, la forma de dosificación farmacéutica se caracteriza por una relación característica. Para el propósito de la especificación, el aspecto relación se define como la relación de la dirección de la extensión principal de la forma de dosificación a la extensión máxima de la forma de dosificación farmacéutica ortogonal a dicha dirección principal de extensión, p. ej: longitud máxima a altura máxima (y longitud máxima a ancho máximo, respectivamente). Preferiblemente, dicho aspecto de la relación de $2,4 \pm 1,3 : 1$, más preferible $2,4 \pm 1,0 : 1$, aún más preferible $2,4 \pm 0,8 : 1$, más preferible aún $2,4 \pm 0,6 : 1$, más preferible $2,4 \pm 0,4 : 1$ y en particular $2,4 \pm 0,2 : 1$.

De acuerdo con una realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica se caracteriza por la relación específica de largo a ancho a alto, donde $\text{largo} > \text{alto} \geq \text{ancho}$. Para el propósito de la especificación, en ésta realización la longitud corresponde a la dirección principal de extensión de la forma de dosificación, la altura corresponde a la máxima extensión de la forma de dosificación ortogonal al largo, y el ancho corresponde a la máxima extensión ortogonal al largo y ortogonal al ancho (espacio Cartesiano). De preferencia la relación de el largo al ancho al alto está dentro del rango de $4,7 \pm 2,0 : 2,0 \pm 1,0 : 1$, mas preferible $4,7 \pm 1,6 : 2,0 \pm 0,8 : 1$, aún mas preferible $4,7 \pm 1,2 : 2,0 \pm 0,6 : 1$, todavía mas preferible $4,7 \pm 0,8 : 2,0 \pm 0,4 : 1$, muy preferible $4,7 \pm 0,6 : 2,0 \pm 0,3 : 1$, y en particular $4,7 \pm 0,4 : 2,0 \pm 0,2 : 1$.

Preferiblemente, una porción de la superficie de la forma de dosificación farmacéutica es convexa, es decir, curvas hacia fuera o abultadas hacia afuera, y otra porciones de su superficie es cóncava, es decir, curvas o ahuecada hacia adentro. A los efectos de la especificación, el radio de curvatura no es crítico.

Preferiblemente, la superficie total de la forma de dosificación farmacéutica se puede dividir en porciones cóncavas, porciones convexas y porciones planas. Por lo general, la suma de las porciones cóncavas, porciones convexas y porciones planas corresponde a la superficie total de la forma de dosificación. Sin embargo, al menos teóricamente, una porción determinada puede ser cóncava y convexa simultáneamente (silla de montura). En estas

circunstancias, la suma de las porciones cóncavas, porciones convexas y porciones planas excede la superficie total de la forma de dosificación.

5 En una modalidad preferida, la parte convexa de la superficie de la forma de dosificación es en la mayoría de 95%, más preferentemente a lo sumo el 90% o más del 85%, aún más preferentemente a lo sumo un 80% o más del 75%, aún más preferiblemente a más del 70% o más del 65%, de preferencia un máximo del 60% o más del 55% y en particular, a lo sumo un 50% o más de 45%, basado en la suma de las porciones cóncavas, porciones convexas y porciones planas.

10

En otra realización preferida, la porción cóncava de la superficie de la forma de dosificación es al menos el 5%, más preferiblemente al menos un 10% o al menos el 15%, aún más preferiblemente al menos un 20% o a lo menos el 25%, aún más preferiblemente a lo menos el 30% o a lo menos el 35%, mut preferiblemente al menos el 40% o a lo menos el 45% y, en particular al menos el 50% o al menos el 55%, basado en la suma de las porciones cóncavas, porciones convexas y porciones planas.

15

En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, la extensión máxima de la forma de dosificación ortogonal al área principal de extensión de la forma de dosificación, está separa del centro de la masa de la forma de dosificación paralela a dicha área principal de extensión. Para el propósito de la especificación, el área principal de extensión de la forma de dosificación es preferiblemente la mayor parte plana que se puede colocar a lo largo de un corte del cuerpo de la forma de dosificación. Esta realización además se ilustra en la Figura 17A), que muestra una vista esquemática de la cara de la sección transversal de la forma de dosificación farmacéutica preferida como se muestra en Figura 10. La extensión máxima (56) de la forma de dosificación ortogonal a la superficie principal de la extensión (57) de la forma de dosificación está separada del centro de la masa (58) de la forma de dosificación paralela a dicha área principal de extensión (57).

20

25

30

Preferiblemente, la distancia más cercana (59) de la extensión máxima de la forma de dosificación ortogonal a la superficie principal de la extensión de la forma de dosificación al centro de masa de la forma de dosificación es al menos 0,5 mm, más preferiblemente al menos 1,0 mm, siendo más preferiblemente al menos 1,5 mm, aún más preferiblemente al menos 2,0 mm, más preferiblemente no menos de 2,5 mm y, en particular, por lo menos 3,0 mm.

35

De preferencia, una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención tiene una forma de manera que cuando se ejerza una cantidad de fuerza cada vez mayor en dirección de la extensión E_2 , la forma de dosificación primeramente se deforma y, cuando la cantidad de fuerza alcanza la resistencia a la ruptura E_2 , la deformación causa fuerzas de tracción que llevan a la ruptura de la forma de dosificación.

40

- En una modalidad preferida, el área de sección transversal de la forma de dosificación farmacéutica que es ortogonal a la dirección principal de extensión y que contiene el centro de la masa de la forma de dosificación tiene una forma de manera que por lo menos el 50%, más preferentemente al menos 60% y, en particular al menos el 75% de su superficie esté separa al menos 0,2 mm, al menos 0,3 mm, al menos 0,4 mm o al menos 0,5 mm, más preferiblemente al menos 0,6 mm, al menos 0,7 mm, al menos 0,8 mm o al menos 0,9 mm, aún más preferiblemente al menos 1,0 mm, al menos 1,1 mm, al menos 1,2 mm o al menos 1,3 mm, aún más preferiblemente al menos 1,4 mm, al menos 1,5 mm, al menos 1,6 mm o al menos 1,7 mm, más preferiblemente al menos 1,8 mm, al menos 1,9 mm, al menos 2,0 mm o al menos 2,1 mm y, en particular, al menos a 2,2 mm, al menos 2,3 mm, al menos 2,4 mm o al menos 2,5 mm desde el centro de la masa. Preferentemente, dicha área transversal contiene el centro de la masa, así como la dirección de la extensión E_1 , o el centro de la masa, así como la dirección de extensión E_2 . Esta realización es aún más patente en la Figura 17B) en la que el centro de la masa (58) está rodeado de anillos concéntricos (60a) a (60d), indicando distancias cada vez mayores del centro de masa (58). Las partes del área de la sección transversal que no se superpongan con cualquiera de los anillos concéntricos están separadas del centro de la masa por más que el radio del anillo (60d).
- En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, la distancia más cercana de todos y cada uno de los punto geométrico en la forma de dosificación a la superficie de la forma de dosificación es a lo mas 10 mm, 9 mm como máximo, un máximo de 8 mm o más de 7,5 mm, con mayor preferencia a lo mas 7,0 mm, a lo mas 6,5 mm o, a lo mas 6,0 mm, aún más preferiblemente a lo mas 5,8 mm, a lo mas 5,6 mm, a lo mas 5,4 mm, a lo mas 5,2 mm o a lo mas 5,0 mm; aún más preferiblemente a lo mas 4,8 mm, a lo mas 4,6 a lo más 4,4 mm, a lo más 4,2 mm o , a lo mas 4,0 mm; aún más preferible a lo mas 3,8 mm, a lo mas 3,6 mm, a lo mas 3,4 mm, a lo mas 3,2 mm o, a lo mas 3,0 mm; muy preferible a lo más 2,8 mm a lo más 2,6 mm , a lo mas 2,4 mm, a lo mas 2,2 mm o a lo mas 2,0 mm; y en particular, a lo mas 1,9 mm, a lo mas 1,8 mm, a lo mas 1,7 mm , a lo mas 1,6 mm, a lo mas 1,5 mm, a lo mas 1,4 mm, a lo mas 1,3 mm, a lo mas 1,2 mm, a lo mas 1,1 mm, o a lo mas 1,0 mm.

De preferencia, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a la invención no tiene simetría radial respecto de su dirección principal de extensión (dirección principal de extensión), de preferencia la forma de dosificación farmacéuticas no tiene simetría radial en absoluto.

En una realización preferida la simetría de la forma de dosificación farmacéutica es seleccionada del grupo que consiste de: C_0 , C_6 , C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{2h} , C_{3h} , C_{4h} , C_{5h} , C_{6h} , C_{7h} , C_{8h} , C_{9h} , C_{2v} , C_{3v} , C_{4v} , C_{5v} , C_{6v} , C_{7v} , C_{8v} , C_{9v} , C_{3i} , D_2 , D_3 , D_4 , D_5 , D_6 , D_7 , D_8 , D_9 , D_{2h} , D_{3h} , D_{4h} , D_{5h} , D_{6h} , D_{7h} , D_{8h} , D_{9h} , D_{2d} , D_{3d} , D_{4d} , D_{5d} , D_{6d} , D_{7d} , D_{8d} , D_{9d} , S_2 , S_4 , S_6 , S_8 , T ,

T_h , T_d , Q , Q_h y I_h de acuerdo a la notación de Schoenflies D_{2h} y D_{4h} son particularmente preferidas.

5 En una realización preferida, el centro de la masa de la forma de dosificación farmacéutica se encuentra dentro del área principal de la extensión de la forma de dosificación. De preferencia, la forma de dosificación farmacéuticas es simétrica respecto de su principal área de extensión.

10 La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención de preferencia tiene una resistencia a la ruptura B_1 de al menos 500 N en al menos una de sus direcciones de extensión, es decir, E_1 , de preferencia, sin embargo, en más de una de sus direcciones de extensión, más preferiblemente en una pluralidad de direcciones de extensión.

15 En la dirección de extensión E_1 la forma de dosificación farmacéuticas de acuerdo con la invención de preferencia tiene una resistencia a la ruptura B_1 de al menos 500 N, de preferencia al menos 510 N, por lo menos 520 N, por lo menos 530 N, por lo menos 540 N o por lo menos 550 N; más preferiblemente al menos 560 N, por lo menos 570 N, por lo menos 580 N, por lo menos 590 N o por lo menos 600 N; aún más preferiblemente por lo menos 620 N, por lo menos 640 N, por lo menos 660 N, por lo menos 680 N o por lo menos 700 N, y aún
20 mas preferiblemente al menos 720 N, por lo menos 740 N, por lo menos a 760 N, por lo menos 780 N o por lo menos 800 N, la mayoría de preferencia al menos 850 N, al menos 900 N, al menos 950 N, por lo menos 1000 N o por lo menos 1050 N, y en particular por lo menos 1100 N, por lo menos 1200 N, por lo menos 1300 N, por lo menos 1400 N, por lo menos 1500 N, por lo menos 1600 N, por lo menos 1700 N, por lo menos 1800 N, por lo menos 1900 N o
25 por lo menos 2000 N.

E_1 puede ser cualquier dirección de extensión de la forma de dosificación farmacéutica, es decir, cualquier línea recta que conecte cualquier primer punto en la superficie de la forma de dosificación farmacéutica con cualquier segundo punto en la superficie de la forma de dosificación farmacéutica. Preferiblemente, dicha línea recta se encuentra completamente
30 dentro del cuerpo de la forma de dosificación farmacéutica, es decir, de preferencia no "se deja" la forma de dosificación farmacéuticas en alguna parte y "vuelve a entrar " la forma de dosificación farmacéuticas en cualquier parte. Preferiblemente, la distancia entre dicho primer punto y dicho segundo punto de dirección de extensión E_1 es al menos el 50%, más
35 preferiblemente al menos un 75% de la dirección principal de la extensión de la forma de dosificación farmacéutica. Esta última se define como la distancia máxima entre dos puntos sobre la superficie de la forma de dosificación farmacéutica (dirección principal de la extensión), independientemente de si se encuentra o no completamente dentro del cuerpo de la forma de dosificación. Preferiblemente, la dirección principal de la extensión de la forma
40 de dosificación pasa por el centro de la masa de la forma de dosificación.

En una realización preferida, la principal dirección de extensión de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a la invención no es más larga a 32 mm, más preferiblemente no más larga de 30 mm, aún más preferiblemente no más larga de 28 mm, aún más preferiblemente no más larga de 26 mm, de preferencia no más larga de 24 mm, y en particular, no más larga de 22 mm.

En una realización preferida, la forma de dosificación farmacéuticas de acuerdo con la invención se deforma en el probador de resistencia a la ruptura cuando se lleva a cabo la medición de la resistencia a la ruptura. La deformación significa típicamente compresión, aunque doblado, torneado y otros modos de deformación también son posibles. Cuando se ejerce una fuerza de 100 N en dirección de la extensión E_1 , la forma de dosificación se deforma de preferencia en al menos 0,1 mm, pero no se quiebra. Cuando se ejerce una fuerza de 200 N en dirección de extensión E_1 , la forma de dosificación se deforma de preferencia por lo menos 0,2 mm, más preferiblemente al menos 0,3 mm, pero no se rompe. Cuando se ejerce una fuerza de 300 N en dirección de extensión E_1 , la forma de dosificación se deforma preferentemente por lo menos 0,5 mm, más preferiblemente al menos 0,7 mm, pero no se rompe. Cuando se ejerce una fuerza de 400 N en dirección de extensión E_1 , la forma de dosificación se deforma de preferencia por lo menos 1,0 mm, más preferiblemente al menos 1,2 mm, pero no se rompe. Cuando se ejerce una fuerza de 500 N en dirección de extensión E_1 , la forma de dosificación es preferentemente deformada por lo menos 1,5 mm, más preferiblemente al menos 2,0 mm, pero no se rompe. Cuando se ejerce una fuerza de 1000 N en la dirección de extensión E_1 , la forma de dosificación es preferentemente deformada por lo menos 3,0 mm, más preferiblemente al menos 4,0 mm, pero no se rompe.

Por razones teóricas, cada forma de dosificación farmacéutica comprende un número ilimitado de direcciones de extensión.

Algunas direcciones de extensión típicas de una forma de dosificación farmacéuticas preferidas de acuerdo con la invención se ilustra en la Figura 8. La Figura 8A) muestra diferentes direcciones de extensión. Las direcciones de extensión E_9 y E_{10} son paralelas entre sí, las direcciones de extensión E_{10} , E_{11} y E_{12} (y E_9 , respectivamente) son ortogonales entre sí. Las direcciones de extensión E_9 , E_{10} , E_{11} y E_{12} entra al cuerpo de la forma de dosificación farmacéutica en los lugares (43), (44), (45) y (46), respectivamente. La dirección de extensión E_9 se encuentra completamente dentro del cuerpo de la forma de dosificación farmacéutica; entra al cuerpo de la forma de dosificación farmacéutica en el lugar (43) y deja el cuerpo de la forma de dosificación farmacéutica en su parte posterior (no mostrado). La dirección de extensión E_{10} sin embargo, entra al cuerpo de la forma de dosificación farmacéutica en el lugar (44), deja en forma transitoria el cuerpo de la forma de dosificación farmacéutica en la parte posterior del borde frontal superior (no se muestra) y vuelve a entrar al cuerpo de la forma de dosificación farmacéutica en el lugar (44 '), antes de que finalmente deje el cuerpo de la forma de dosificación farmacéutica en su parte posterior (no mostrado). La dirección de extensión E_{12} entra al cuerpo de la forma de dosificación

farmacéutica en la esquina (47) y deja la forma de dosificación farmacéutica en la esquina diagonalmente opuesta. La línea de puntos en la dirección de extensión E_{13} representa la distancia máxima entre dos puntos sobre la superficie de la forma de dosificación farmacéutica, es decir, la dirección de extensión E_{13} es la dirección principal de extensión de la forma de dosificación farmacéutica. En suma la forma de dosificación farmacéutica mostrada en la Figura 8A) tiene cuatro de tales direcciones principales de extensión.

La Figura 8B) muestra una vista de la sección transversal de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a la Figura 8A). La cara de la sección transversal (48, creada) asume la forma de una H. La forma de dosificación farmacéutica asume una forma rectangular con dos rebajes (50, 50') en los lados opuestos. En otras palabras, la forma de dosificación farmacéutica tiene el tamaño de un rectángulo relativamente plano con un borde (49) pasando alrededor de la parte superior y un borde (49') pasando alrededor del lado opuesto. Las formas de dosificación farmacéuticas de este tipo pueden ser fabricadas por una herramienta de tabletas que esté equipada con una así llamada émbolo-H.

La Figura 9A) es una vista esquemática de la cara de la sección transversal (48) de la forma de dosificación farmacéutica descrita en la Figura 8A). La Figura 9B) es una vista esquemática de la cara de la sección transversal de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención que es similar a la cara de la sección transversal de la forma de dosificación farmacéutica descrita en la Figura 9A). El canto (49) de la cara de la sección de corte transversal, sin embargo, es redondeada (51) formando por lo tanto un área de superficie convexa. La Figura 9C) es una vista esquemática de la cara de la sección transversal de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención que es similar a la cara de la sección de corte transversal de las formas de dosificación farmacéutica descritas en las Figuras 9A) y 9B). El borde al fondo de la ranura es redondeado (52) formando por lo tanto un área de superficie cóncava.

La Figura 10 es una vista esquemática de una forma de dosificación farmacéutica preferida de acuerdo con la invención. La Figura 10A) es una vista superior que es idéntica desde ambos lados opuestos y la Figura 10B) es una vista lateral la que también es idéntica desde ambos lados opuestos.

En el espacio cartesiano, las principales dimensiones de la forma de dosificación farmacéutica esquemáticamente ilustrada en la Figura 10 se puede definir como a, b y c, donde $a = a_1 + a_2 + a_3$, $b = b_1 + b_2 + b_3$ y $c = c_1 + c_2 + c_3$. Dimensiones relativas preferidas D1 a D6 de la forma de dosificación farmacéutica mostrada en la Figura 10 se pueden definir en las relaciones relativas de a, b, c, a_1 , a_2 y a_3 , b_1 , b_2 y b_3 , y c_1 , c_2 y c_3 , respectivamente:

D1: $c > a \geq b$; $c > a > b$;

D2: $c > 1.5 a$; $c > 2 a$; $c > 2.5 a$; $c > 3 a$;

- D3: $a_2 > a_1 \cong a_3$; $a_2 > 1.1 a_1 \cong 1.1 a_3$; $a_2 > 1.2 a_1 \cong 1.2 a_3$; $a_2 > 1.3 a_1 \cong 1.3 a_3$;
D4: $b_2 \geq b_1 \cong b_3$; $b_2 \geq 1.1 b_1 \cong 1.1 b_3$; $b_2 \geq 1.2 b_1 \cong 1.2 b_3$; $b_2 \geq 1.3 b_1 \cong 1.3 b_3$;
D5: $b_2 \leq b_1 \cong b_3$; $b_2 \leq 0.9 b_1 \cong 0.9 b_3$; $b_2 \leq 0.8 b_1 \cong 0.8 b_3$; $b_2 \leq 0.7 b_1 \cong 0.7 b_3$; y/o
D6: $c_2 > c_1 \cong c_3$; $c_2 > 1.1 c_1 \cong 1.1 c_3$; $c_2 > 1.2 c_1 \cong 1.2 c_3$; $c_2 > 1.3 c_1 \cong 1.3 c_3$.

5

Las realizaciones preferidas D7 a D13 en relación con las dimensiones absolutas de la forma de dosificación farmacéuticas que se describen en la Figura 10 se muestran en la tabla a continuación:

[mm]	D7	D8	D9	D10	D11	D12
a	8,6 ± 4,3	8,6 ± 2,1	8,6 ± 1,0	9,0 ± 4,5	9,0 ± 2,2	9,0 ± 1,1
b	4,9 ± 2,5	4,9 ± 1,3	4,9 ± 0,7	4,3 ± 2,1	4,3 ± 1,0	4,3 ± 0,6
c	21,9 ± 11,0	21,9 ± 5,5	21,9 ± 2,7	20,4 ± 10,2	20,4 ± 5,1	20,4 ± 2,5
[mm]	D13	D14	D15	D16	D17	D18
A	9,0 ± 4,3	9,0 ± 2,1	9,0 ± 1,0	9,1 ± 4,5	9,1 ± 2,2	9,1 ± 1,1
b	4,1 ± 2,5	4,1 ± 1,3	4,1 ± 0,7	4,5 ± 2,1	4,5 ± 1,0	4,5 ± 0,6
c	20,5 ± 11,0	20,5 ± 5,5	20,5 ± 2,7	20,5 ± 10,2	20,5 ± 5,1	20,5 ± 2,5

10

Las realizaciones preferidas D19 a D30 en relación con las dimensiones absolutas de la forma de dosificación farmacéutica que se describe en la Figura 10 se muestran en la tabla a continuación:

[mm]	D19	D20	D21	D22	D23	D24
a	8,6 ± 4,3	8,6 ± 2,1	8,6 ± 1,0	9,0 ± 4,5	9,0 ± 2,2	9,0 ± 1,1
a ₁	3,3 ± 1,6	3,3 ± 0,8	3,3 ± 0,4	3,5 ± 1,8	3,5 ± 0,9	3,5 ± 0,5
a ₂	2,1 ± 1,0	2,1 ± 0,5	2,1 ± 0,3	2,1 ± 1,1	2,1 ± 0,6	2,1 ± 0,3
a ₃	3,3 ± 1,6	3,3 ± 0,8	3,3 ± 0,4	3,5 ± 1,8	3,5 ± 0,9	3,5 ± 0,5
b	4,9 ± 2,5	4,9 ± 1,3	4,9 ± 0,7	4,3 ± 2,1	4,3 ± 1,0	4,3 ± 0,6
b ₁	0,9 ± 0,5	0,9 ± 0,3	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,4	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,1
b ₂	3,1 ± 1,5	3,1 ± 0,7	3,1 ± 0,4	2,6 ± 1,3	2,6 ± 0,6	2,6 ± 0,3
b ₃	0,9 ± 0,5	0,9 ± 0,3	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,4	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,1
c	21,9 ± 11,0	21,9 ± 5,5	21,9 ± 2,7	20,4 ± 10,2	20,4 ± 5,1	20,4 ± 2,5
c ₁	3,2 ± 1,6	3,2 ± 0,8	3,2 ± 0,4	3,3 ± 1,7	3,3 ± 0,9	3,3 ± 0,4
c ₂	15,6 ± 7,8	15,6 ± 3,9	15,6 ± 2,0	13,8 ± 6,9	13,8 ± 3,5	13,8 ± 1,7
c ₃	3,2 ± 1,6	3,2 ± 0,8	3,2 ± 0,4	3,3 ± 1,7	3,3 ± 0,9	3,3 ± 0,4

15

	D25	D26	D27	D28	D29	D30
a	9,0 ± 4,3	9,0 ± 2,1	9,0 ± 1,0	9,1 ± 4,5	9,1 ± 2,2	9,1 ± 1,1
a ₁	3,2 ± 1,6	3,2 ± 0,8	3,2 ± 0,4	3,2 ± 1,8	3,2 ± 0,9	3,2 ± 0,5
a ₂	2,6 ± 1,0	2,6 ± 0,5	2,6 ± 0,3	2,7 ± 1,1	2,7 ± 0,6	2,7 ± 0,3
a ₃	3,2 ± 1,6	3,2 ± 0,8	3,2 ± 0,4	3,2 ± 1,8	3,2 ± 0,9	3,2 ± 0,5
b	4,1 ± 2,5	4,1 ± 1,3	4,1 ± 0,7	4,5 ± 2,1	4,5 ± 1,0	4,5 ± 0,6
b ₁	1,0 ± 0,5	1,0 ± 0,3	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,4	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,1
b ₂	2,1 ± 1,5	2,1 ± 0,7	2,1 ± 0,4	2,5 ± 1,3	2,5 ± 0,6	2,5 ± 0,3
b ₃	1,0 ± 0,5	1,0 ± 0,3	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,4	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,1
c	20,5 ± 11,0	20,5 ± 5,5	20,5 ± 2,7	20,5 ± 10,2	20,5 ± 5,1	20,5 ± 2,5
c ₁	3,3 ± 1,6	3,3 ± 0,8	3,3 ± 0,4	3,3 ± 1,7	3,3 ± 0,9	3,3 ± 0,4
c ₂	13,9 ± 7,8	13,9 ± 3,9	13,9 ± 2,0	13,9 ± 6,9	13,9 ± 3,5	13,9 ± 1,7
c ₃	3,3 ± 1,6	3,3 ± 0,8	3,3 ± 0,4	3,3 ± 1,7	3,3 ± 0,9	3,3 ± 0,4

La forma de dosificación farmacéuticas de acuerdo con la invención de preferencia tiene una resistencia a la ruptura B_2 en una segunda dirección de extensión E_2 , en donde $B_2 < 500$ N.

La dirección de extensión E_1 difiere de la dirección de extensión E_2 . E_2 puede ser cualquier dirección de la extensión de la forma de dosificación farmacéutica, es decir, cualquier línea recta que una cualquier primer punto en la superficie de la forma de dosificación farmacéutica con cualquier segundo punto en la superficie de la forma de dosificación farmacéutica. Preferiblemente, dichas líneas rectas se encuentra completamente dentro del cuerpo de la forma de dosificación farmacéutica, es decir, de preferencia no "deja" la forma de dosificación farmacéuticas en cualquier parte y "vuelve a entrar" a la forma de dosificación farmacéuticas en cualquier otros lugares. Preferiblemente, la distancia entre dicho primer punto y dicho segundo punto, es por lo menos 50%, más preferiblemente al menos un 75% de la dirección de extensión principal de la forma de dosificación farmacéutica, siendo esta última definida como la distancia máxima entre dos puntos en la superficie de la forma de dosificación farmacéutica.

Preferiblemente, E_1 y E_2 asume un ángulo entre sí de 10 a 170 °, más preferentemente 20 a 160 °, aún más preferiblemente 30 a 150 °, todavía más preferible 40 a 140 °, muy preferible de 50 a 130 °, y en particular, desde 60 hasta 120 °. En una realización particularmente preferida, E_1 es ortogonal a E_2 .

Preferiblemente, E_2 es la dirección principal (dirección principal) de la extensión de la forma de dosificación farmacéutica, es decir, E_2 preferentemente se puede medir mediante la colocación de la forma de dosificación farmacéuticas entre las mandíbulas del dispositivo de medición de manera que las dos mandíbulas tengan la distancia máxima entre ellas, pero están cada una en contacto con la forma de dosificación farmacéutica.

En una realización preferida, E_1 y E_2 , las cuales ambas son de preferencia ortogonales entre sí, se encuentran dentro del área principal de extensión de la forma de dosificación, cuya principal área de extensión de preferencia también contiene el centro de masa de la forma de dosificación.

En una realización preferida, B_2 está por debajo de 490 N, por debajo de 480 N, por debajo de 460 N, por debajo de 440 N, o por debajo de 420 N; más preferiblemente por debajo de 400 N, por debajo de 380 N, por debajo de 360 N, por debajo de 340 N, o por debajo de 320 N; aún más preferiblemente por debajo de 300 N, por debajo de 280 N, por debajo de 260 N, por debajo de 240 N o por debajo de 220 N.

En otra realización preferida, B_2 es de al menos 200 N, por lo menos 220 N, por lo menos 240 N, por lo menos 260 N, o por lo menos 280 N, más preferiblemente por lo menos 300 N, por lo menos 320 N, por lo menos 340 N, por lo menos 360 N, o por lo menos 380 N; aún más preferiblemente por lo menos 420 N, por lo menos 440 N, por lo menos 460 N, o por lo

menos,

480

N.

- De preferencia, la relación de B_1 a B_2 se encuentra dentro del intervalo de 100: 1 a 1,1: 1, más preferiblemente 75: 1 a 1,2: 1, aún más preferentemente de 50: 1 a 1,3: 1, aún más preferiblemente 25:1 a 1,4:1, más preferiblemente 10:1 a 1,5: 1 y 5, en particular:1 a 1,6: 1.

- Preferiblemente, la diferencia $B_1 - B_2$ es por lo menos 10 N, por lo menos 20 N, por lo menos 30 N, por lo menos 40 N o por lo menos 50 N, más preferiblemente por lo menos 60 N, por lo menos 70 N, por lo menos 80 N o por lo menos 90 N, aún más preferiblemente por lo menos 100 N, por lo menos 125 N, por lo menos 150 N, N por lo menos 175 o por lo menos 200 N, de preferencia por lo menos 250 N, por lo menos 300 N, por lo menos 350 N, por lo menos 400 o por lo menos 450 N, y, en particular, por lo menos 500 N, por lo menos 600 N, por lo menos 750 o por lo menos 1000 N.

- En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a la invención, B_1 y B_2 satisfacen una de las siguientes condiciones C1 a C72:

C	B ₂	B ₁	C	B ₂	B ₁	C	B ₂	B ₁
1	100 N < B ₂ < 500 N	500 N < B ₁	33	100 N < B ₂ < 400 N	500 N < B ₁	57	100 N < B ₂ < 300 N	500 N < B ₁
2	100 N < B ₂ < 500 N	600 N < B ₁	34	100 N < B ₂ < 400 N	600 N < B ₁	58	100 N < B ₂ < 300 N	600 N < B ₁
3	100 N < B ₂ < 500 N	700 N < B ₁	35	100 N < B ₂ < 400 N	700 N < B ₁	59	100 N < B ₂ < 300 N	700 N < B ₁
4	100 N < B ₂ < 500 N	800 N < B ₁	36	100 N < B ₂ < 400 N	800 N < B ₁	60	100 N < B ₂ < 300 N	800 N < B ₁
5	100 N < B ₂ < 500 N	900 N < B ₁	37	100 N < B ₂ < 400 N	900 N < B ₁	61	100 N < B ₂ < 300 N	900 N < B ₁
6	100 N < B ₂ < 500 N	1000 N < B ₁	38	100 N < B ₂ < 400 N	1000 N < B ₁	62	100 N < B ₂ < 300 N	1000 N < B ₁
7	100 N < B ₂ < 500 N	1500 N < B ₁	39	100 N < B ₂ < 400 N	1500 N < B ₁	63	100 N < B ₂ < 300 N	1500 N < B ₁
8	100 N < B ₂ < 500 N	2000 N < B ₁	40	100 N < B ₂ < 400 N	2000 N < B ₁	64	100 N < B ₂ < 300 N	2000 N < B ₁
9	200 N < B ₂ < 500 N	500 N < B ₁	41	200 N < B ₂ < 400 N	500 N < B ₁	65	200 N < B ₂ < 300 N	500 N < B ₁
10	200 N < B ₂ < 500 N	600 N < B ₁	42	200 N < B ₂ < 400 N	600 N < B ₁	66	200 N < B ₂ < 300 N	600 N < B ₁
11	200 N < B ₂ < 500 N	700 N < B ₁	43	200 N < B ₂ < 400 N	700 N < B ₁	67	200 N < B ₂ < 300 N	700 N < B ₁
12	200 N < B ₂ < 500 N	800 N < B ₁	44	200 N < B ₂ < 400 N	800 N < B ₁	68	200 N < B ₂ < 300 N	800 N < B ₁
13	200 N < B ₂ < 500 N	900 N < B ₁	45	200 N < B ₂ < 400 N	900 N < B ₁	69	200 N < B ₂ < 300 N	900 N < B ₁
14	200 N < B ₂ < 500 N	1000 N < B ₁	46	200 N < B ₂ < 400 N	1000 N < B ₁	70	200 N < B ₂ < 300 N	1000 N < B ₁
15	200 N < B ₂ < 500 N	1500 N < B ₁	47	200 N < B ₂ < 400 N	1500 N < B ₁	71	200 N < B ₂ < 300 N	1500 N < B ₁
16	200 N < B ₂ < 500 N	2000 N < B ₁	48	200 N < B ₂ < 400 N	2000 N < B ₁	72	200 N < B ₂ < 300 N	2000 N < B ₁
17	300 N < B ₂ < 500 N	500 N < B ₁	49	300 N < B ₂ < 400 N	500 N < B ₁			
18	300 N < B ₂ < 500 N	600 N < B ₁	50	300 N < B ₂ < 400 N	600 N < B ₁			
19	300 N < B ₂ < 500 N	700 N < B ₁	51	300 N < B ₂ < 400 N	700 N < B ₁			
20	300 N < B ₂ < 500 N	800 N < B ₁	52	300 N < B ₂ < 400 N	800 N < B ₁			
21	300 N < B ₂ < 500 N	900 N < B ₁	53	300 N < B ₂ < 400 N	900 N < B ₁			
22	300 N < B ₂ < 500 N	1000 N < B ₁	54	300 N < B ₂ < 400 N	1000 N < B ₁			
23	300 N < B ₂ < 500 N	1500 N < B ₁	55	300 N < B ₂ < 400 N	1500 N < B ₁			
24	300 N < B ₂ < 500 N	2000 N < B ₁	56	300 N < B ₂ < 400 N	2000 N < B ₁			
25	400 N < B ₂ < 500 N	500 N < B ₁						
26	400 N < B ₂ < 500 N	600 N < B ₁						
27	400 N < B ₂ < 500 N	700 N < B ₁						
28	400 N < B ₂ < 500 N	800 N < B ₁						
29	400 N < B ₂ < 500 N	900 N < B ₁						
30	400 N < B ₂ < 500 N	1000 N < B ₁						
31	400 N < B ₂ < 500 N	1500 N < B ₁						
32	400 N < B ₂ < 500 N	2000 N < B ₁						

Además realizaciones preferidas C73 a C 96 se resumen en la tabla a continuación:

C	B ₂	B ₁	C	B ₂	B ₁	C	B ₂	B ₁
73	320 N < B ₂ < 420 N	500 N < B ₁	81	330 N < B ₂ < 420 N	500 N < B ₁	89	340 N < B ₂ < 420 N	500 N < B ₁
74	320 N < B ₂ < 420 N	600 N < B ₁	82	330 N < B ₂ < 420 N	600 N < B ₁	90	340 N < B ₂ < 420 N	600 N < B ₁
75	320 N < B ₂ < 420 N	700 N < B ₁	83	330 N < B ₂ < 420 N	700 N < B ₁	91	340 N < B ₂ < 420 N	700 N < B ₁
76	320 N < B ₂ < 420 N	800 N < B ₁	84	330 N < B ₂ < 420 N	800 N < B ₁	92	340 N < B ₂ < 420 N	800 N < B ₁
77	320 N < B ₂ < 420 N	900 N < B ₁	85	330 N < B ₂ < 420 N	900 N < B ₁	93	340 N < B ₂ < 420 N	900 N < B ₁
78	320 N < B ₂ < 420 N	1000 N < B ₁	86	330 N < B ₂ < 420 N	1000 N < B ₁	94	340 N < B ₂ < 420 N	1000 N < B ₁
79	320 N < B ₂ < 420 N	1500 N < B ₁	87	330 N < B ₂ < 420 N	1500 N < B ₁	95	340 N < B ₂ < 420 N	1500 N < B ₁
80	320 N < B ₂ < 420 N	2000 N < B ₁	88	330 N < B ₂ < 420 N	2000 N < B ₁	96	340 N < B ₂ < 420 N	2000 N < B ₁

5

10

15

Debido a la propiedad $B_2 < B_1$, la forma de dosificación farmacéuticas de acuerdo con la invención de preferencia tiene propiedades mecánicas anisotrópico, es decir, está mecánicamente debilitada con respecto de por lo menos una de sus direcciones de extensión (E_2) comparado con su fuerza mecánica con respecto a por lo menos otra de sus direcciones de extensión (E_1). En una realización preferida, la calidad del debilitamiento mecánico es tal que la forma de dosificación farmacéuticas puede fracturarse una vez al ejercer una cantidad suficiente de fuerza en la dirección de extensión E_2 , pero los fragmentos así obtenidos son sustancialmente resistentes a la ruptura en cualquier (todos y cada uno) de sus direcciones de extensión, es decir, no puede fracturarse más al ejercer la misma cantidad de fuerza en cualquier (todos y cada uno) de sus direcciones de extensión.

Preferiblemente, dicha cantidad de fuerza es 400 N, 500 N, 600 N, 700 N, 800 N, 900 N, 1000 N, 1100 N, 1200 N, 1300 N, 1400 N, o 1500 N. En consecuencia, de acuerdo con esta realización la forma de dosificación farmacéutica se puede fracturar una vez al ejercer una cantidad suficiente de fuerza en la dirección de extensión E_2 , pero no puede fracturarse más, a menos que la fuerza ejercida se aumente. De preferencia, el número de fragmentos que se obtienen cuando la forma de dosificación farmacéutica se fractura una vez, es limitada, se obtiene de preferencia solo dos, tres, cuatro, cinco o seis fragmentos, preferentemente de tamaño y / o peso sustancialmente idénticos o diferentes.

- 10 En una realización preferida, la superficie S [mm^2] para el peso W [mg] cociente S / W de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención es de al menos 0,50 mm^2/mg . Preferiblemente, S / W es de al menos 0,51, por lo menos 0,52, por lo menos 0,53, por lo menos 0,54 o por lo menos 0,55, más preferentemente por lo menos 0,56, por lo menos 0,57, por lo menos 0,58, por lo menos 0,59 o por lo menos 0,60; aún más preferentemente por lo menos 0,61, por lo menos 0,62, por lo menos 0,63, por lo menos 0,64 o por lo menos 0,65; aún más preferiblemente por lo menos 0,66, por lo menos 0,67, por lo menos 0,68, por lo menos 0,69 o por lo menos 0,70, mas preferible por lo menos 0,705, por lo menos 0,710, por lo menos 0,715, por lo menos 0,720, por lo menos 0,725, por lo menos 0,730, por lo menos 0,735, por lo menos 0,740, por lo menos 0,745 o por lo menos 0,750, y en particular, por lo menos 0,755, por lo menos 0,760, por lo menos 0,765, por lo menos 0,770, por lo menos 0,775, por lo menos 0,780, por lo menos 0,785, por lo menos 0,790, por lo menos 0,795 o por lo menos 0,80 mm^2/mg .

- 25 En una realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a la invención tiene una superficie total de S definida por la fórmula:

$$S \geq A \cdot W^{2/3},$$

donde A es por lo menos 4,5, es decir: $S \geq 4,5 \cdot W^{2/3}$.

- 30 Por ejemplo, cuando una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención tiene un peso total de 623 mg, su superficie total S es preferentemente por lo menos 328 mm^2 ($4,5 \cdot 623^{2/3}$) y cuando la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención tiene un peso total de 983 mg, su superficie total S es preferentemente al menos 445 mm^2 ($4,5 \cdot 983^{2/3}$).

- 35 Los métodos para medir la superficie total de una forma de dosificación farmacéutica son conocidas por la persona experimentada en la técnica. Por ejemplo, la superficie total puede ser calculada a partir de la extensión tridimensional de la forma de dosificación farmacéutica basada en consideraciones geométricas simples (consultar, por ejemplo, Eudragit® Directrices de Aplicación, 10^a edición, 07/2007, Pöhm GmbH, Darmstadt).
- 40

Por ejemplo, la geometría de la tableta convencional que se muestra en la Figura 11 puede

ser descrita por un elemento cilíndrico (53) que se encuentra entre dos tapas esférica (54a) y (54b). Los volúmenes V (53), V (54 a) y V (54b), así como las superficies S (53), S (54a) y S (54b) se puede calcular mediante las fórmulas siguientes:

$$V(53) = \pi r_2^2 h_2$$
$$S(53) = 2 \pi r_2 h_2$$

$$V(54a) = V(54b) = \frac{1}{6} \pi h_1 (3r_2^2 + h_1^2)$$
$$S(54a) = S(54b) = 2 \pi r_1 h_1$$

$$V_t = V(53) + V(54a) + V(54b)$$
$$S_t = S(53) + S(54a) + S(54b)$$

5

En aproximación, la forma de dosificación farmacéuticas también se puede dividir mentalmente en elementos idénticos de volumen cúbico de tamaño adecuado (voxeles) y la superficie total puede ser determinada por el conteo de los elementos del área cuadrada (píxeles) que se encuentra en la superficie. Esta aproximación se ilustra en la Figura 12, donde la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la Figura 3E) se divide en una pluralidad de voxeles (55).

10

Preferentemente, cuando se mide la superficie total de la forma de dosificación farmacéutica, la estructura micro-fina del compuesto farmacológicamente activo (A) y de todos los otros componentes de la forma de dosificación incluyendo polímeros y excipientes farmacéuticos, por ejemplo, su porosidad, no se tiene en cuenta. A los efectos de la especificación, el término "superficie" de la forma de dosificación farmacéutica de preferencia se refiere a la superficie macroscópica (dimensiones exteriores, silueta). En otras palabras, con el fin de determinar la superficie de la forma de dosificación farmacéutica, la estructura superficial es considerar de preferencia perfectamente lisa.

15

En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a la invención, A es: 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9 o 6,0; más preferiblemente 6,05, 6,1, 6,15, 6,2, 6,25, 6,3, 6,35, 6,4, 6,45, 6,5, 6,55, 6,6, 6,65, 6,7, 6,75, 6,8, 6,85, 6,9, 6,95, 7,0, 7,05, 7,1, 7,15, 7,2, 7,25, 7,3, 7,35, 7,4, 7,45 o 7,5.

25

En otra realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a la invención, A es: 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8,0, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9 o 9,0; más preferiblemente 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9, 10,0, 10,1, 10,2, 10,3, 10,4 o 10,5; más preferiblemente 10,6, 10,7, 10,8, 10,9, 11,0, 11,1, 11,2, 11,3, 11,4, 11,5, 11,6, 11,7, 11,8, 11,9 o 12,0; y en particular 12,1, 12,2, 12,3, 12,4, 12,5, 12,6, 12,7, 12,8, 12,9, 13,0, 13,1, 13,2, 13,3, 13,4 o 13,5.

30

En una realización preferida, la superficie total S de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a la invención cumple con los requisitos siguientes:

35

$$B \cdot W^{\frac{2}{3}} \geq S \geq A \cdot W^{\frac{2}{3}}$$

donde

A y W están definidas como anteriormente y,

B es a lo más 20, más preferible a lo más 19, aún más preferible a lo más 18, aún más preferible a lo más 17, más preferible a lo más 16 y en particular a lo más 15.

5

En una realización preferida la superficie total S de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención es por lo menos 50 mm², por lo menos 75 mm², por lo menos 100 mm², por lo menos 125 mm², por lo menos 150 mm², por lo menos 175 mm² o por lo menos 200 mm²; más preferible por lo menos 225 mm², por lo menos 250 mm², por lo menos 275 mm², por lo menos 300 mm², por lo menos 325 mm², por lo menos 350 mm², por lo menos 375 mm² o por lo menos 400 mm²; aún mas preferible por lo menos 425 mm², por lo menos 450 mm², por lo menos 475 mm², por lo menos 500 mm², por lo menos 525 mm²; por lo menos 550 mm², por lo menos 575 mm² o por lo menos 600 mm²; todavía mas preferible por lo menos 625 mm², por lo menos 650 mm², por lo menos 675 mm², por lo menos 700 mm², por lo menos 725 mm², por lo menos 750 mm², por lo menos 775 mm² o por lo menos 800 mm²; mas preferible por lo menos 825 mm², por lo menos 850 mm², por lo menos 875 mm², por lo menos 900 mm², por lo menos 925 mm², por lo menos 950 mm², por lo menos 975 mm² o por lo menos 1000 mm²; y en particular por lo menos 1025 mm², por lo menos 1050 mm², por lo menos 1075 mm², por lo menos 1100 mm², por lo menos 1125 mm², por lo menos 1150 mm², por lo menos 1175 mm² o por lo menos 1200 mm².

20

En una realización preferida, la superficie total S de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención es a lo mas 1500 mm², más preferiblemente a lo más 1400 mm², aún más preferible a lo más 1300 mm², aún más preferible 1200 mm², más preferible a lo más 1100 mm², y, en particular, a lo más 1000 mm².

25

En una realización preferida la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención se fabrica particularmente formada por medio de un así llamado émbolo-H. La silueta de una forma de dosificación obtenible por medio de tal émbolo-H se ilustra esquemáticamente en la Figura 10. Émbolos-H de una forma y tamaño adecuado están disponibles comercialmente. Típicamente, el volumen y la superficie de las formas de dosificación que se pueden obtener por un determinado émbolo-H puede ser calculado con una fórmula generalmente indicada por el fabricante del émbolo-H.

30

Por ejemplo, Nottter GmbH, Alemania, ofrece una émbolo-H que forma un volumen de $94,3 + 171,6 h$ [mm³] y una superficie de $382 + 52,3 h$ [mm²], donde h es la altura de la forma de dosificación (que corresponde a la distancia en b₂ Figura 10). Así, por ejemplo, cuando la configuración de 650 mg de una composición compactada que tiene una densidad total de 1.000 mg/mm³ con tal émbolo-H, se obtiene una forma de dosificación que tiene una altura h = $(650 - 94,3) / 171,6 = 3,24$ mm. Así, dicha forma de dosificación tiene una superficie de $382 + 52,3 \cdot 3,24 = 551$ mm². Cuando A = 4,5, el requerimiento de $551 \text{ mm}^2 \cdot 4,5 \cdot 650^{2/3} (= 337,6$

40

mm²) está satisfecho. Cuando A es de alrededor de 7,3, el requerimiento de 551 mm² . 7,3 650^{2/3} (= 547 mm²) está aún satisfecho, pero cuando A es 7,4, el requerimiento de 551 mm² . 7,4 650^{2/3} (= 555 mm²) no se ha satisfecho.

- 5 En una realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención tiene un peso total W de al menos 50 mg, por lo menos 75 mg, por lo menos 100 mg, por lo menos 125 mg o por lo menos 150 mg, más preferible por lo menos 175 mg, por lo menos 200 mg, por lo menos 225 mg, por lo menos 250 mg, o por lo menos 275 mg, aún más preferible por lo menos 300 mg, por lo menos 325 mg, por lo menos 350 mg, por lo menos 375 mg o por lo menos 400 mg; aún más preferible al menos 425 mg, por lo menos 450 mg, por lo menos a 475 mg, por lo menos 500 mg o por lo menos 525 mg, muy preferible por lo menos 550 mg, por lo menos 575 mg, por lo menos 600 mg, por lo menos 625 mg o por lo menos 650 mg, y en particular por lo menos 675 mg, por lo menos 700 mg, por lo menos 725 mg, por lo menos 750 mg o por lo menos a 775 mg. Preferiblemente, el peso total de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención se encuentra dentro del rango de 0,01 g a 1,5 g más preferiblemente 0,05 g a 1,2 g, aún más preferentemente 0,1 g a 1,0 g, más preferiblemente 0,2 a 0,9 g y en particular, de 0,25 g a 0,8 g.

- 20 Una vez que se ha medido la resistencia a la ruptura de la forma de dosificación farmacéutica en una dirección particular de extensión, su fuerza de tensión en dicha dirección de extensión puede ser calculada teniendo en cuenta la forma externa de la forma de dosificación. Por ejemplo, la fuerza de tensión de las tabletas convencionales puede ser calculada de acuerdo a la siguiente ecuación: $T \cdot S = 2 \times P / \pi \times D \times t$, donde TS es la fuerza de tensión (N·cm², MPa), P es la resistencia a la ruptura de la tableta (N). D es el diámetro de la tableta (cm), y t es el espesor de la tableta (cm). La persona experimentada sabe cómo modificar la fórmula anterior cuando se modifica la forma exterior de la forma de dosificación. Con respecto a esto se puede consultar a, J.T. Fell et al., J Pharm Sci. 1970, 59, 688-691; M.P. Summers et al., J Pharm Sci., 1977, 66, 1172-1175; y P.N. Davies et al., Eur J Pharm Biopharm. 2007, 67(1), 268-76.

- 30 De preferencia, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención tiene una fuerza de tensión de por lo menos 2,5 N/cm², por lo menos 3,0 N/cm², por lo menos 3,5 N/cm², por lo menos 4,0 N/cm², por lo menos 4,5 N/cm², por lo menos 5,0 N/cm², por lo menos 6,0 N/cm², por lo menos 7,5 N/cm², por lo menos 10,0 N/cm², por lo menos 12,5 N/cm² o por lo menos 15,0 N/cm²; más preferible por lo menos 17,5 N/cm², por lo menos 20,0 N/cm², por lo menos 22,5 N/cm² o por lo menos 25,0 N/cm²; aún más preferible 27,5 N/cm², por lo menos 30,0 N/cm², por lo menos 32,5 N/cm² o por lo menos 35,0 N/cm²; aún más preferible por lo menos 37,5 N/cm², por lo menos 40,0 N/cm², por lo menos 42,5 N/cm² o por lo menos 45,0 N/cm²; más preferible por lo menos 47,5 N/cm², por lo menos 50,0 N/cm², por lo menos 52,5 N/cm² o por lo menos 55,0 N/cm²; y en particular por lo menos 57,5 N/cm², por

lo menos $60,0 \text{ N/cm}^2$, por lo menos $62,5 \text{ N/cm}^2$ o por lo menos $65,0 \text{ N/cm}^2$; de preferencia por lo menos en dirección de extensión E_1 .

5 Las formas de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención de preferencia muestran una fuerza de alto impacto. Por ejemplo, la fuerza de impacto en la caída de las formas de dosificación farmacéutica es de preferencia alrededor de 0%. El impacto en la caída es el promedio obtenido cuando se deja caer una tableta desde una altura de 50 cm dentro de un plato de acero inoxidable definido por: $\{ (\text{tabletas rotas} / \text{tabletas probadas}) \} \cdot 100 (\%)$.

10

De preferencia, la fuerza de impacto de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención es lo suficientemente alta para que no pueda ser destrozada por medio de un martillo. De preferencia, cuando se aplican cinco golpes de martillo de mano teniendo un peso de 500 g., la forma de dosificación farmacéutica no se puede romper. En una
15 realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica no solo muestra esta fuerza de resistencia al impacto a temperatura ambiente, sino que también bajo $+4^\circ\text{C}$ (refrigerador), más preferible bajo -33°C (congelador), más preferible bajo -77°C (hielo seco) y en particular bajo -190°C (nitrógeno líquido).

20 De preferencia, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, muestra una resistencia para ser cortada de por lo menos 75 N más preferible de por lo menos 100 N, aún más preferible por lo menos 125 N, aún más preferible 140 N, muy preferible 150 N y en particular aún más preferible por lo menos 160 N, en por lo menos una dirección de extensión, de preferencia en la dirección de extensión E_1 . Preferiblemente, la prueba del
25 corte se realiza de acuerdo a DIN EN ISO 604, de preferencia a una velocidad de prueba de 30 mm/min y por medio de un cuchillo de limpieza de vidrio universal que tiene un grosor de 0.30 mm.

La friabilidad (desmenuzamiento) de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con
30 la invención se puede medir, p. ej. por medio de un aparato Farmatest PTF-E (Hainburg, Alemania) siguiendo p. ej. las especificaciones de la Farmacopea Europea (F. Eur.). De preferencia la friabilidad de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención es a lo más 0,50%, más preferible a lo más 0,40%, aún más preferible 0,30%, y aún mas preferible 0,20%, muy preferible a lo mas 0,10% y en particular a lo más 0,05%.

35

En una realización preferida la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención tiene una densidad total de por lo menos $0,80$ o por lo menos $0,85 \text{ g/cm}^3$, más preferible por lo menos $0,90$ o por lo menos $0,95 \text{ g/cm}^3$, aún más preferible $1,00$, por lo menos $1,05$ o por lo menos $1,10 \text{ g/cm}^3$, más preferible en el rango desde $0,80$ a $1,35 \text{ g/cm}^3$, y
40 en particular en el rango desde $0,95$ a $1,25 \text{ g/cm}^3$.

En una realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención tiene una densidad total dentro del rango de $1,00 \pm 0,30 \text{ g/cm}^3$, más preferible $1,00 \pm 0,25 \text{ g/cm}^3$, aún más preferible $1,00 \pm 0,20 \text{ g/cm}^3$, aún más preferible $1,00 \pm 0,15 \text{ g/cm}^3$, más preferible $1,00 \pm 0,10 \text{ g/cm}^3$, y en particular $1,00 \pm 0,05 \text{ g/cm}^3$. En otra realización

5 preferida, la forma de realización farmacéutica de acuerdo con la invención tiene una densidad total dentro del rango $1,10 \pm 0,30 \text{ g/cm}^3$, más preferible $1,10 \pm 0,25 \text{ g/cm}^3$, aún más preferible $1,10 \pm 0,20 \text{ g/cm}^3$, más preferible aún $1,10 \pm 0,15 \text{ g/cm}^3$, muy preferible $1,10 \pm 0,10 \text{ g/cm}^3$, y en particular $1,10 \pm 0,05 \text{ g/cm}^3$. Aún en otra realización preferida, la forma de

10 dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención tiene una densidad total dentro del rango $1,20 \pm 0,30 \text{ g/cm}^3$, más preferible $1,20 \pm 0,25 \text{ g/cm}^3$, aún más preferible $1,20 \pm 0,20 \text{ g/cm}^3$, aún más preferible $1,20 \pm 0,15 \text{ g/cm}^3$, más preferible $1,20 \pm 0,10 \text{ g/cm}^3$, y en particular $1,20 \pm 0,05 \text{ g/cm}^3$. De preferencia, la densidad total de la forma de dosificación farmacéutica

15 de acuerdo con la invención es: $1,00 \pm 0,02 \text{ g/cm}^3$, $1,02 \pm 0,02 \text{ g/cm}^3$, $1,04 \pm 0,02 \text{ g/cm}^3$, $1,06 \pm 0,02 \text{ g/cm}^3$, $1,08 \pm 0,02 \text{ g/cm}^3$, $1,10 \pm 0,02 \text{ g/cm}^3$, $1,12 \pm 0,02 \text{ g/cm}^3$, $1,14 \pm 0,02 \text{ g/cm}^3$, $1,16 \pm 0,02 \text{ g/cm}^3$, $1,18 \pm 0,02 \text{ g/cm}^3$, $1,20 \pm 0,02 \text{ g/cm}^3$, $1,22 \pm 0,02 \text{ g/cm}^3$, $1,24 \pm 0,02 \text{ g/cm}^3$, $1,26 \pm 0,02 \text{ g/cm}^3$, $1,28 \pm 0,02 \text{ g/cm}^3$, $1,30 \pm 0,02 \text{ g/cm}^3$, $1,32 \pm 0,02 \text{ g/cm}^3$, $1,34 \pm 0,02 \text{ g/cm}^3$, $1,36 \pm 0,02 \text{ g/cm}^3$, $1,38 \pm 0,02 \text{ g/cm}^3$, o $1,40 \pm 0,02 \text{ g/cm}^3$.

20 De preferencia, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, se caracteriza por una distribución comparativamente homogénea de la densidad. De preferencia, las densidades de dos segmentos de la forma de dosificación farmacéutica que tiene un volumen de $1,0 \text{ mm}^3$ cada una, se apartan entre sí por no más de $\pm 10\%$, más preferiblemente no más de $7,5\%$, más preferiblemente no más de $\pm 5,0\%$, más preferiblemente no más de $\pm 2,5\%$, y en particular no más $\pm 1,0\%$. Cuando la forma de

25 dosificación farmacéutica está cubierta por una película, y los dos segmentos mencionados de la forma de dosificación farmacéutica tienen un volumen de $1,0 \text{ mm}^3$ cada uno de preferencia son segmentos del núcleo, es decir no contienen ningún material de recubrimiento.

30 En una realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención es termoformado, de preferencia por extrusión, sin embargo también se pueden usar otros métodos de termoformado con el objeto de fabricar la forma de dosificación de acuerdo con la invención de manera que se moldee por presión a alta temperatura.

35 La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene un compuesto farmacológicamente activo (A) para el propósito de la especificación también referido como "componente (A)".

Componentes (A) farmacológicamente activos preferidos ya han sido mencionados como

40 ingredientes farmacéuticamente activos e ingredientes farmacéuticamente activos con potencial para el abuso en relación con los primero y segundo aspectos de la invención.

En una realización preferida, bajo condiciones de ambiente, la solubilidad del componente (A) en agua pura es de por lo menos 1,0 g/L, más preferible por lo menos 5,0 g/L, aún más preferible por lo menos 10 g/L, todavía más preferible por lo menos 25 g/L, muy preferible por lo menos 50 g/L y en particular por lo menos 100 g/L.

5

En otra realización preferida, bajo condiciones de ambiente, la solubilidad del componente (A) en agua pura es a lo mas 1,0 g/L, más preferible a lo mas 0,5 g/L, aún más preferible a lo mas 0,1 g/L, aún más preferible a lo mas 0,05 g/L, más preferible a lo más 0,01 g/L y en particular a lo más 0,005 g/L.

10

En una realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, contiene una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto farmacéuticamente activo (A), lo que justifica el uso de la forma de dosificación farmacéutica como preparación farmacéutica y es la causa de la actividad de ella. Compuestos (A)

15

farmacológicamente activos que en principio se pueden considerar en una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, son cualquier sustancia farmacéutica conocida, por lo cual estas sustancias pueden estar presentes en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a la invención como tal, en la forma de derivados de ellas, en particular ésteres o éter, o en cada caso en la forma de los compuestos fisiológicamente aceptables correspondientes, en particular en la forma de las correspondientes sales o solvatos de ellos, como racematos o en una forma enriquecida en uno o más estereoisómeros (enantiómeros, o diasterómeros)

20

La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención es adecuada para la administración de un número de compuestos (A) farmacológicamente activos en una dosis farmacéutica única, de preferencia, la forma de dosificación farmacéutica contiene solo un compuesto (A) farmacológicamente activo.

25

La cantidad de compuesto (A) farmacológicamente activo, basada en la cantidad total de la forma de dosificación farmacéutica, está de preferencia en el rango desde 0,01 a 95 peso-%, más preferible desde 0,5 a 30 peso-%, aún más preferible 1,0 a 70 peso-%, más preferible 5,0 a 60 peso-% y en particular 10 a 50 peso-%. En una realización preferida es más de 20 peso-%.

30

En una realización preferida la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene una sustancia de acción sicotrópica como el compuesto (A) farmacológicamente activo.

35

La persona experta en la materia sabe qué sustancias tienen una acción sicotrópica. Las sustancias que influyen en los procesos psicológicos comúnmente tienen una acción sicotrópica, es decir, ellas actúan específicamente en las funciones psicológicas. Las sustancias con una acción sicotrópica pueden influir en el ánimo, ya sea levantándolo o

40

bajándolo. Para el propósito de la descripción, las sustancias con una acción sicotrópica incluyen en particular opiáceos, estimulantes, tranquilizantes (p.ej: barbituratos y benzodiazepinas) y otros narcóticos. Las sustancias con una acción sicotrópica de preferencia comprenden sustancias que, en particular cuando se administran en forma impropia (en particular con la intención de abuso), causan un aumento acelerado en los niveles del compuesto activo relativo a la administración oral apropiada, dando al abusador el efecto deseado, es decir "patada" o "embestida". Esta patada también se obtiene si la forma de dosificación farmacéutica pulverizada se administra nasalmente, es decir es inhalada. Las sustancias con una acción sicotrópica son de preferencia sustancias que (en dosis apropiadas y en forma de dosificación farmacéutica y administrada en forma apropiada) influyen en la actividad mental humana y/o en la percepción sensorial de tal manera que ellas son fundamentalmente adecuadas para el abuso.

En particular, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene de preferencia una sustancia sicotrópicamente activa seleccionada desde el grupo que consiste de opiáceos [A07DA, N01AH, N02A, F05DA, F05FA,]; barbituratos [N01AF, N01AG, N03AA]; derivados de benzodiazepina [N03AE]; agentes para tratar la dependencia al opio [N07BC]; ansiolíticos [N05B]; hipnóticos y sedantes [N05C]; psicoestimulantes, agentes para tratar el déficit atencional / desorden de hiperactividad (ADHD) y nootrópicos [N06E]; antieméticos [A04A]; preparaciones antiobesidad excluyendo productos dietéticos [A03A]; relajantes musculares de acción central [M03E]; y antidotos [V03AB]. Las abreviaturas colocadas en paréntesis cuadrado aquí corresponden al índice ATC ("Gelbe Liste"), como se usa por la OMS para clasificar sustancias farmacéuticas (versión preferida: 2007 o 2008).

La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, de preferencia contiene una sustancia de acción sicotrópica seleccionada desde el grupo que consiste de opiáceos, moduladores del receptor vaniloide, moduladores de serotonina /norepinefrina/dopamina, moduladores GABA , antagonistas NMDA , bloqueadores del canal de ión/moduladores, cannabinoides, y otros NSAIDS.

Los siguientes opioides, opiáceos tranquilizantes u otros narcóticos son sustancias con una acción sicotrópica, es decir tienen un potencial para el abuso, y por esto de preferencia están contenidos en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención: alfentanilo, alobarbital, alilprodina, alfaprodina, alprazolam, amfepramona, amfetamina, amfetaminil, amobarbital, anileridina, apocodeína, axomadol, barbital, bemidona, benzil morfina, bezitramida, bromazepam, brotizolam, buprenorfina, butobarbital, butorfanol, camazepam, carfentanil, catine/D-norpseudoefedrina, clordiazepoxido, clobazam clofedanol, clonazepam, clonitazeno, clorazepato, clotiazepam, cloxazolam, cocaína, codeína, ciclobarbital, ciclorfan, ciprenorfina, delorazepam, desomorfina, dextromoramida, dextropropoxifeno, dezocina, diampromida, diamorfona, diazepam, dihidrocodeína, dihidromoraine, dihidromorfona, dimenoxadol, dimefetamol, dimetiltiambuteno, dioxafetilbutirato, dipipanona, dronabinol, eptazocina, estazolam, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etil loflazepato, etilmorfina,

etonitazeno, etorfina, fencamfamina, fenetilina, fempipramida, fenproporex, fentanil, fludiazepam, flunitrazepam, flurazepam, halazepam, haloxazolam, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxicetidina, isometadona, hidroxi metilmorfinano, ketazolam, ketobemidona, levacetilmetadol (LAAM), levometadone, levorfanol, levofenacilmorfinano, levorexmacina,

5 lisdexamfetaminadimesilato, lofentanil, loprazolam, lorazepam, lormetazepam, mazindol, medazepam, mefenorex, meperidina, meprobamate, metapona, meptazinol, metazocina, metilmorfina, metamfetamina, metadona, metaqualona, 3-metilfentanil, 4-metilfentanil, metilfenidato, metilfenobarbital, metiprilona, metopona, midazolam, modafinil, morfina, mirafina, nabilona, nalbufeno, nalorfina, narceína, nicomorfina, nimetazepam, nitrazepam,

10 nordazepam, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, opio, oxazepam, oxazolam, oxycodona, oximorfona, papaver somniferum, papaveretum, permolina, pentazocina, pentobarbital, petidina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, folcodeína, fenmetrazina, fenobarbital, fentermina, pinazepam, pipradrol, pirtramida, prazepam, profadol, proheptazina, promedol, properidina, propoxifeno,

15 remifentanil, secbutabarbital, secobarbital, sufentanil, tapentadol, temazepam, tetrazepam, tilidina (cis y trans), tramadol, triazolam, vinilbital, N-(1-metil-2-piperidinoetil)-N-(2-piridil)-propionamida, (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)fenol, (1R,2R,4S)-2-(dimetilamino)metil-4-(p-fluorobenziloxy)-1-(m-metoxifenil)ciclohexanol, (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-

20 ciclohexil)fenol, (1S,2S)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)fenol, (2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-pentan-3-ol, (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-ciclohexano-1,3-diol, de preferencia como racemato, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)fenil 2-(4-isobutil-fenil)propionato, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)fenil 2-(6-metoxi-naftalen-2-il)propionato, 3-(2-

25 dimetilaminometil-ciclohex-1-enil)-fenil 2-(4-isobutil-fenil)propionato, 3-(2-dimetilaminometil-ciclohex-1-enil)-fenil 2-(6-metoxi-naftalen-2-il)propionato, ácido (RR-SS)-2-acetoxi-4-trifluorometil-benzoico 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenil ester, ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-trifluorometil-benzoico, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenil ester, ácido (RR-SS)-4-cloro-2-hidroxi-benzoico 3-(2-

30 dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenil ester, ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-metil-benzoico, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenil ester, ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-metoxi-benzoico, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenil ester, ácido (RR-SS)-2-hidroxi-5-nitro-benzoico 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenil ester, ácido (RR-SS)-2',4'-difluoro-3-hidroxi-bifenil-4-carboxílico, 3-(2-

35 dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenil ester, y los correspondientes compuestos estereoisoméricos, en cada caso los correspondientes derivados de ellos, enantiómeros fisiológicamente aceptables, estereoisómeros, diastereómeros y racematos y los derivados de ellos fisiológicamente aceptables, p.ej: éteres, ésteres o amidas, y en cada caso los compuestos fisiológicamente aceptables de ellos, en

40 particular sales y solvatos de ellos, p. Ej: clorhidratos.

En una realización preferida la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene un opioide seleccionado desde el grupo que consiste de DPI-125, M6G (CE-04-410), ADL-5559, CF-665, NPP290 y sebacoil dinalbupina éster.

5

En una realización preferida la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención contiene un compuesto (A) farmacológicamente activo o más compuestos (A) farmacológicamente activos seleccionados desde el grupo que consiste de oximorfona, hidromorfona y morfina.

10

En otra realización preferida el compuesto (A) farmacológicamente activo se selecciona desde el grupo que consiste de tapentadol, faveladol y axomadol.

15

Para los propósitos de la descripción, los parámetros farmacocinéticos, que se pueden determinar de las concentraciones en el plasma de la sangre del compuesto (A) farmacológicamente activo, se definen como

C _{max}	Concentración máxima de concentración del ingrediente activo en el plasma después de una sola administración (≡ promedio del nivel máximo de plasma)
t _{max}	Intervalo de tiempo desde la administración del ingrediente activo hasta que se alcanza C _{max}
t _{1/2}	Vida media
AUC _{0-∞}	Área total bajo la curva

20

Los parámetros anteriores en cada caso están establecidos como valores promedio de los valores individuales para todos los pacientes sujetos a la prueba investigadas.

25

Una persona experimentada en la materia sabe como se pueden calcular los parámetros farmacocinéticos del ingrediente activo a partir de las concentraciones medidas del ingrediente activo en el plasma de la sangre. En relación con esto, se puede obtener referencia, por ejemplo, de Willi Cawello (ed.) *Parameters for Compartment-free Pharmacokinetics*, Shaker Verlag Aachen (1999).

30

En una realización preferida, después de una administración oral preferida de la forma de dosificación de acuerdo con la invención, *in vivo* el promedio *del nivel máximo de plasma* (C_{max}) está en el promedio alcanzado después de t_{max} 4,0±2,5 h, más preferible después de t_{max} 4,0±2,0 h, aún más preferible después de t_{max} 4,0±1,5 h, muy preferible después de t_{max} 4,0±1,0 h y en particular después de t_{max} 4,0±0,5 h. en otra realización preferida después de una administración oral preferida de la forma de dosificación de acuerdo con la invención, *in vivo* el promedio *del nivel máximo de plasma* (C_{max}) está en el promedio alcanzado después de t_{max} 5,0±2,5 h, más preferible después de t_{max} 5,0±2,0 h, aún más preferible después de t_{max} 5,0±1,5 h, muy preferible después de t_{max} 5,0±1,0 h y en particular después de t_{max} 5,0±0,5 h. aún en otra realización preferida, después de una administración oral preferida de la forma de dosificación de acuerdo con la invención, *in vivo* el promedio *del nivel máximo de*

plasma (C_{max}) está en el promedio alcanzado después de t_{max} $6,0 \pm 2,5$ h, más preferible después de t_{max} $6,0 \pm 2,0$ h, aún más preferible después de t_{max} $6,0 \pm 1,5$ h, muy preferible después de t_{max} $6,0 \pm 1,0$ h y en particular después de t_{max} $6,0 \pm 0,5$ h.

- 5 En una realización preferida, el valor promedio para $t_{1/2}$ después de una administración oral preferida de la forma de dosificación de acuerdo con la invención *in vivo* es $4,3 \pm 2,5$ h, más preferible $4,3 \pm 2,0$ h, aún más preferible $4,3 \pm 1,5$ h, muy preferible $4,3 \pm 1,0$ h, y en particular $4,3 \pm 0,5$ h. en otra realización preferida, el valor promedio para $t_{1/2}$ después de una administración oral preferida de la forma de dosificación de acuerdo con la invención *in vivo*
- 10 es de preferencia $5,3 \pm 2,5$ h, más preferible $5,3 \pm 2,0$ h, aún más preferible $5,3 \pm 1,5$ h, muy preferible $5,3 \pm 1,0$ h, y en particular $5,3 \pm 0,5$ h. Aún en otra realización preferida, el valor promedio para $t_{1/2}$ después de la administración oral preferida de la forma de dosificación de acuerdo con la invención *in vivo* es de preferencia $6,3 \pm 2,5$ h, más preferible $6,3 \pm 2,0$ h, aún más preferible $6,3 \pm 1,5$ h, muy preferible $6,3 \pm 1,0$ h, y en particular $6,3 \pm 0,5$ h.

15

- En una realización preferida, el compuesto (A) farmacológicamente activo es tapentadol o una sal fisiológicamente aceptable de él, y después de una administración de la forma de dosificación de acuerdo con la invención, *in vivo* el valor promedio para el área total bajo la curva $AUC_{0-\infty}$ es 825 ± 600 ng·h/mL, más preferible 825 ± 500 ng·h/mL, aún más preferible
- 20 825 ± 400 ng·h/mL, aún más preferible 825 ± 300 ng·h/mL, más preferible 825 ± 200 ng·h/mL, y en particular 825 ± 100 ng·h/mL. En otra realización preferida el compuesto (A) farmacológicamente activo es tapentadol o una sal fisiológicamente aceptable de él, y después de la administración oral preferida de la forma de dosificación de acuerdo con la invención, *in vivo* el valor promedio para el área total bajo la curva $AUC_{0-\infty}$ es 1100 ± 600
- 25 ng·h/mL, más preferible 1100 ± 500 ng·h/mL, aún más preferible 1100 ± 400 ng·h/mL, aún más preferible 1100 ± 300 ng·h/mL, muy preferible 1100 ± 200 ng·h/mL, y en particular 1100 ± 100 ng·h/mL.

- En una realización preferida, el compuesto (A) farmacológicamente activo es tapentadol o una sal fisiológicamente aceptable de él, y después de la administración oral preferida de la forma de dosificación de acuerdo con la invención, *in vivo* el valor promedio de C_{max} es 63 ± 40 ng/mL, más preferible 63 ± 30 ng/mL, aún más preferible 63 ± 20 ng/mL, todavía más preferible 63 ± 15 ng/mL, muy preferible 63 ± 10 ng/mL y en particular 63 ± 5 ng/mL. En otra
- 30 realización preferida el compuesto (A) farmacológicamente activo es tapentadol o una sal fisiológicamente aceptable de él, y después de la administración oral preferida de la forma de dosificación de acuerdo con la invención, *in vivo* el valor promedio de C_{max} es 89 ± 40 ng/mL, más preferible 89 ± 30 ng/mL, aún más preferible 89 ± 20 ng/mL, aún más preferible 89 ± 15 ng/mL, muy preferible 89 ± 10 ng/mL y en particular 89 ± 5 ng/mL.

- 40 En una realización particularmente preferida el compuesto (A) farmacológicamente activo es tapentadol o una sal fisiológicamente aceptable de él y la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención es bioequivalente a una formulación que contiene tapentadol o

una sal fisiológicamente aceptable de él en una dosis de 200 mg y 250 mg, respectivamente, y se caracteriza por los siguientes datos farmacocinéticos:

Parámetro	dosis 200 mg	dosis 250 mg
AUC _{0-∞}	825 ng·h/mL	1096 ng·h/mL
C _{max}	62,5 ng/mL	89,3 ng/mL
t _{max}	5,00 h	5,00 h
t _{1/2}	5,2 h	5,4 h

5

La persona experimentada en la materia está conciente de cuales requerimientos hay que satisfacer para realizar la bioequivalencia. Con respecto a esto se puede consultar

p. ej: "Apuntes para Guía en la investigación de Biodisponibilidad y Bioequivalencia", EMEA, Londres, 26 Julio 2001 (CPMP/EWP/QWP/1401/98); "Guía para la Industria –

10

Biodisponibilidad y Bioequivalencia - Estudios para Productos de Administración Oral – Consideraciones Generales", FDA, BP, Anunciado en el Registro Federal: Volumen 68, Numero 53/Marzo 19, 2003; y "Guía para la Industria – Aproximaciones Estadísticas para Establecer Bioequivalencia", FDA, BP, Enero 2001.

15

En general, dos productos medicinales son bioequivalentes si ellos son farmacéuticamente equivalentes o farmacéuticamente alternativos y si sus biodisponibilidades después de la administración en la misma dosis molar son similares en tal grado que sus efectos, con respecto ambos a eficacia y seguridad, serán esencialmente iguales. De preferencia, deberían analizarse datos estadísticos usando ANOVA basado en un intervalo de confianza de 90%. Por ejemplo, en cuanto a la proporción AUC, el intervalo de confianza de 90% de esta medida de biodisponibilidad relativa debe estar comprendido en un intervalo de aceptación de 0,80-1,25, y en lo que respecta a la proporción C_{max}, el intervalo de confianza de 90% para ésta medida de biodisponibilidad relativa, debería estar dentro de un intervalo de aceptación de 0,80-1,25.

25

Una realización particularmente preferida de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, contiene un compuesto (A) farmacológicamente activos o más compuestos (A) farmacológicamente activos seleccionado desde el grupo que consistente de 1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-6-fluor-1-[3,4,9-tetrahidropirano 3,4-b] indol, en particular, su hemicitrato; 1,1 - [3-dimetilamino-3-(2-fenilo) pentametileno] [-1,3,4,9-tetrahidropirano 3,4-b] indol, en particular, su citrato, y 1,1 - [3-dimetilamino-3-(2-fenilo) pentametileno] [-1,3,4,9-tetrahidropirano 3,4-b]-6-fluoro-indol, en particular, su hemicitrato. Estos compuestos son conocidos, por ejemplo, de WO 2004/043967 o WO 2005/066183. Las descripciones correspondientes se establecen como referencia y se consideran parte del descubrimiento.

35

En una realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a la invención, no contiene sustancias que irritan las vías nasales y / o faringe, es decir, sustancias que,

cuando se administran a través de las fosas nasales y / o la faringe, provocar una reacción física que puede ser tan desagradable para el paciente que él / ella no quiere o no puede continuar la administración, por ejemplo, ardor o fisiológicamente impedimentos fisiológicos contrarrestan al compuesto activo correspondiente, por ejemplo debido a aumento de la secreción nasal o estornudos. Otros ejemplos de sustancias que irritan las vías nasales y / o la faringe, son los que causan ardor, picazón, el impulso de estornudar, aumento de la formación de secreciones o una combinación de al menos dos de estos estímulos. Las sustancias correspondientes y las cantidades de ellas que se usan convencionalmente son conocidas por la persona experta en la materia. Algunas de las sustancias que irritan las vías nasales y / o la faringe están por consiguiente basadas en uno o más constituyentes o en una o más partes de plantas que contiene drogas pesadas. Las correspondientes drogas pesadas son conocidas por sí mismas por la persona experta en la materia y se describen, por ejemplo, en "Farmazeutische Biologie - Drogen und ihre Inhaltsstoffe" por el Prof. Dr. Wagner Hildeberto, 2.ª., Edición revisada, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York, 1982, páginas 82 y ss. La descripción correspondiente se establece como referencia y se considera parte del descubrimiento.

La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, además, de preferencia no contiene antagonistas para el compuesto (A) farmacológicamente activo, de preferencia no tiene antagonistas contra las sustancias sicotrópicas, en particular, no tiene antagonistas contra los opioides. Los antagonistas adecuado para un compuesto (A) dado, farmacológicamente activo son conocidas por el experto en la materia y puede estar presente como tal o en la forma de derivados correspondientes, en particular, ésteres o éteres, o en cada caso en la forma de compuestos correspondientes fisiológicamente aceptables, en particular en la forma de sales o solvatos de ellos. La forma de dosificación farmacéuticas de acuerdo con la invención, de preferencia no contiene antagonistas seleccionados entre el grupo constituido por la naloxona, naltrexona, nalmefeno, nalida, nalmeoxona, nalorfina o nalufina, en cada caso, opcionalmente, en la forma de un compuesto correspondiente fisiológicamente aceptables, en particular en la forma de una base, una sal o solvato; y no neurolépticos, por ejemplo, un compuesto seleccionado entre el grupo constituido por el haloperidol, prometacina, flufenazina, perfenazina, levomepromazina, tioridazina, perazina, clorpromazina, clorprotixina, zuclopentixol, flupentixol, protipendil, zotepina, benperidol, pipamperona, melperona y bromperidol.

La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, además, de preferencia no contiene emético. Los eméticos son conocidos por el experto en la materia y puede estar presente como tal o en forma de los derivados correspondientes, en particular, ésteres o éteres, o en cada caso en forma de compuestos correspondientes fisiológicamente aceptables, en particular en la forma de sales o solvatos de ellos. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, de preferencia no contiene emético sobre la base de uno o varios componentes de la raíz de la ipecacuana (Ipecac) , por ejemplo basado en el componente emetina, como son, por ejemplo, descritos en "Farmazeutische Biologie - und

ihre Drogen Inhaltsstoffe" por el Prof. Dr. Hildeberto Wagner, segunda edición revisada, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, Nueva York, 1982. La descripción de la literatura correspondiente se establece como referencia y se considera parte del descubrimiento. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, de preferencia tampoco
5 contiene apomorfina como emético.

Finalmente, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, de preferencia tampoco contiene ninguna sustancia amarga. Las sustancias amargas y las cantidades efectivas para su uso se pueden encontrar en US-2003/0064099 A1, el
10 correspondiente descubrimiento el cual debería ser considerado como el descubrimiento de la presente postulación y por medio de este se introduce aquí como referencia. Ejemplos de sustancias amargas son los aceites aromáticos, aceite de menta tal como, aceite de eucalipto, aceite de almendras amargas, mentol, sustancias con aroma a frutas, sustancias aromáticas en base a limones, naranjas, limas, pomelos o mezclas de ellos y / o benzoato
15 de denatonio.

La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, de preferencia en consecuencia no contiene ni sustancias que irritan las vías nasales y / o la faringe, ni los antagonistas de la sustancia (A) farmacológicamente activo, ni eméticos, ni sustancias
20 amargas.

En una realización preferida la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, contiene una sustancia sin actividad sicotrópica como el compuesto (A) farmacológicamente
25 activo.

En particular, preferentemente la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, contiene un compuesto (A) farmacológicamente activo o dos o más de tales compuestos seleccionados del grupo formado por:

- 30 - Agentes para el tratamiento y la prevención de las enfermedades del sistema digestivo y el [metabolismo A], en particular los preparados estomatológicos [A01], agentes para el tratamiento y prevención de los trastornos relacionados con el ácido [A02], agentes para el tratamiento y la prevención de trastornos funcionales del tracto gastrointestinal [A03], la serotonina 5HT3 antagonistas [A04 (a)], las preparaciones de antihistamínico [A04 (a) B], agentes de la terapia biliar y el hígado [A05], laxantes [A06], antiinfecciosos
35 intestinales [A07A], adsorbentes intestinales [A07B], electrolitos con carbohidratos [A07C], agentes intestinales antiinflamatorios [A07E], antidiarreicos microbianos [A07F], digestivos que incluyen enzimas [A09], fármacos utilizados en la diabetes [A10], vitaminas [A11], minerales [A12], agentes anabólicos para aplicaciones sistémicas [A14]
40 y estimulantes del apetito [A15];

- Agentes para el tratamiento y prevención de las enfermedades de la sangre y los órganos formadores de sangre [B], en particular los agentes antitrombóticos [B01], antihaemorrágicos [B02], las preparaciones antianémicas [B03] y otros agentes hematológicos [B06];
- 5
- Agentes para el tratamiento y prevención de las enfermedades del sistema cardiovascular [C], en particular agentes para la terapia cardíaca [C01], antihipertensivos [C02], diuréticos [C03], vasodilatadores periféricos [C04], vasoprotectores [C05], antihipertensivos [C06A], antagonistas β -adrenoceptor [C07], bloqueadores de los
- 10 canales de calcio [C08], agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina [C09] y agentes reductores de lípidos [C10];
- Dermatológicos [D], en particular, antifúngicos para uso sistémico [D01E], antipsoriáticos para uso sistémico [D05E], las preparaciones antiacné para uso sistémico [D10E];
- 15
- Agentes para el tratamiento y prevención de las enfermedades del sistema genitourinario y hormonas sexuales [G], en particular, antiinfecciosos y antisépticos ginecológicos [G01], coitócicos [G02A], represores de trabajo simpaticomiméticos [G02CA], inhibidores de la prolactina [G02CE], los anticonceptivos hormonales para uso sistémico [G03] y urológicos [G04];
- 20
- Preparaciones de hormonas sistémicas excluyendo las sexuales e insulinas [H]; hormonas de la pituitaria e hipotálamicas y análogas [H01], corticosteroides para uso sistémico [H02], preparaciones tiroideas [H03], hormonas pancreáticas [H04], y agentes
- 25 para regular la homeostasis del calcio [H05];
- Antiinfecciosos de uso sistémico [J], y en particular antibióticos para uso sistémico [J01], antimicóticos para uso sistémico [J02], antimicobacterianos [J04], antivirales para uso sistémico [J05], los sueros inmunes e inmunoglobulinas [J06], y las vacunas [J07]);
- 30
- Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores [L] en particular los agentes antineoplásicos [L01], agentes de la terapia endocrina [L02], inmunoestimulantes [L03] y agentes inmunosupresores [L04];
- 35
- Agentes para el tratamiento y prevención de las enfermedades del sistema músculo-esquelético [M], en particular, los antiinflamatorios y antirreumáticos [M01], relajantes musculares de acción periférica [M03A], relajantes musculares de acción muscular directa [M03C], las preparaciones antigotosas [M04] y agentes para el tratamiento de enfermedades óseas [M05];
- 40

- almasilato, almotriptán, α - acetidigocina, alprenolol, alprostadil, alteplasa, glicinato de aluminio F, F hidróxido de aluminio, F fosfato de aluminio, aluminio triformato, amantadina, ambazone , ambroxol, bromuro de ambutonium, ácido fórmico, ampicacina, amidefrina, ácido amidotrizoico, amifostina, amiquacina, amilorida, ácido aminoacético, aminoglutetimida,
- 5 aminofilina, aminoquinurida, amiodarona, amisulprida, amitriptilina, amlodipina, amorolfina, amoxicilina, anfotericina B, ampicilina, amprenavir, amilmetacresol, nitrito de amilo, anagrelida, anakinra, anastrozol, ancreod, anistreplasa, antazolina, antitrombina III, apomorfina, apraclonidina, aprepitant, aprindina, aprotinina, arcitumomab, arginina, aripiprazol, trióxido de arsénico, artemeter, articaína, ácido ascórbico, asparagina, L-
- 10 asparaginasa, ácido aspártico, atazanavir, atenolol, atomoxetina, atorvastatina, atosiban, atovacuona, atracurio, besilato de atracurio, atropina, auranofina, azapropazona, azatioprina, ácido azelaico, azelastina, azidotimidina, azitromicina, azlocilina, aztreonam, levoglutamida alanil N2, ácido p-aminosalicílico,
- 15 bacampicilina, bacitracina, baclofeno, balsalazida, bambuterol, bamethan, bamipine, barboxaclona, sulfato de bario F, barnidipina, basiliximab, batroxobina, becaplermina, beclometasona, bendamustina, befunolol, bemiparina, benactizina benazepril, benciclano, bendazac, bendroflumetiazida, benproperina benserazida, benzaserida, benzatina, benzatropina, benzbromarona, benzocaína, peróxido de benzoilo, benzilano, bencidamina,
- 20 bencilpenicilina, glicolato benzilfenilo betacaroteno, betahistidina, betahistina, betametasona, betanecol, betaxolol, cloruro de betanecol, betiatida, bevacizumab, bezaroteno, bezafibrato, bromuro de bibenzonium, bicalutamida, bicisate, bifonazol, bimatoprost, biperideno, bisoprolol, bivalirudina, bleomicina, factor de coagulación de la sangre VII, VIII, IX, X, XIII, bornapina, bornaprina, bortezomib, bosentán, toxina botulínica tipo B, brimonidina,
- 25 brinzolamida, brivudina, bromhexina, bromocriptina, bromperidol, bromfeniramina, brotizolam, budesonida, budipina, bufexamac, buflomedil, bumetanida, bunazosina, bufenina, bupivacaína, bupranolol, bupropión, buserelina, buspirona, busulfano, butalamina, butanilocaína, butenafina, butetamato, butinolina, butizida, butilscolopaminium,
- 30 5-clorcarvacrol, inhibidor de la esterasa C1, cabergolina, yodo caderómero, cafedrina, calcipotriol, calcitonina, calcitriol, camilofina, candesartán cilexetil, ácido canrenico, capecitabina, capreomicina, capsaicina, captopril, carazolol, F carbaldrato, carbamazepina, calcio carbasalato, carbenoxolona, carbidopa , carbimazol, carbinoxamina, carboplatino, ácido carglúmico, carmustina, caroverina, carteolol, carvedilol, caspofungina, cefaclor,
- 35 cefadroxilo, cefalexina, cefaloridina, cefamandol, cefazolina, cefdinir, cefepima, cefetamet-pivotil, cefixima, cefodizima, cefoperazona, cefotaxima, cefotiam, cefoxitina, cefpiroma, cefpodoxima, cefpodoxima-proxetil, cefprozil, ceftazidima, ceftibuten, ceftizoxima, ceftriaxona, cefuroxima, celecoxib, celirolol, certoparina, cetirizina, cetrimida, bromuro de cetrimonio, cetrorelix, cetuximab, cetil piridinium, ácido cenodeoxicólico, quinidina, quinina, F
- 40 Citrato de hierro y de quinina, F tanato de quinina, clorambucil, cloranfenicol, clorobutanol, clorhexidina, chlormidazol, clorobutanol, cloroquina, cloroxilanol, clorfenamina, clorfenesina,

- clorfenoxamina, clorpromazina, clorproteaxina, clorprotixina, clortalidona, clortetraciclina, clorzoxazona, colina, sulfato de condroitina, coriogonadotropina alfa, gonadotropina coriónica, crisarobina, quimotripsina, ciclesonida, cicletanina, ciclopirox, ciclosporina, cidofovir, cilastatina, cilazapril, cimetidina, cinacalcet, cinocaina, cinarizina, cinclozepam,
- 5 ciprofloxacina, cisaprida, besilato de cisatracurio, cisplatino, citalopram, citicolina, icladribina, claritromicina, ácido clavulánico, ácido clemastina, clenbuterol, clindamicina, clioquinol, clobetasol, clobetasona, clobutinol, clodortolona, clodrónico, clofibrato, clomifeno, clomipramina, clonazepam, clonidina, clopamida, clopidogrel, acetato de clostebol, clostridium botulinum, clotrimazol, cloxiquina, clozapina, cocarboxilasa, colchicina,
- 10 colecalciferol, colesevelam, colestipol, colestiramina, colfosceril palmitato, colistina, F lava-
ojos zinc, corticorelina, corticotropina, cortisona, cresol croconazol, ácido cromoglicóico, crotamiton, crio fluorano, cumarina, cianamida, cianocobalamina, ciclizina ciclobutinol, ciclopentolato, ciclofosfamida, cicloserina, ciproheptadina, ciproterona, cisteína, citarabina, citarabina,
- 15 alcohol 2,4-diclorobenzil, 2 dietilaminoetanol, dacarbazina, daclizumab, dactinomicina, dalfopristina, dalteparina, danaparoid, danazol, dantroleno, dapiprazol, dapsona, darbepoetina alfa, darifenacina, daunorubicina, deanol, deanolace, decarbazine, F dectafur, deferiprona, deferroxamina, delapril, demeclociclina, denaverina, depreotida, decualinio,
- 20 desflurano, desipramina, desirudina, deslanosida, desloratadina, desmeninol, desmopresina, desogestrel, desoxicetasona, deoxirribonucleasa, detajmium, dexametasona, dexchlorfeniramina, dexibuprofeno, dexketoprofeno, dexrazoxano, dextrano, dextrometorfano, diacereína, diacetil morfina, dibenzepino, dibotermína alfa, diclofenaco, diclofenamida, didanosina, dienestrol, dienogest, dietilstilbestrol, difloxacina, diflucortolona, diflunisal,
- 25 digitoxina, digoxina, dihidralazina, dihidroergococina, dihidroergocristina, dihidroergocriptina, dihidroergotamina, dihidroergotocina, dihidrotacisterol, diisopropilamina, clorazepato dipotásico, diltiazem, sulfóxido dimenhidrinato, dimepranol, dimercaprol, dimetil, dimetindeno, selenito disódico, dinoprost, dinoprostona, diosmina, difenhidramina, difenoxilato, difenilpiralina, dipivefrina, diprofillina, dipiridamol, disopiramida, monóxido dinitrógeno,
- 30 distigmina, disulfiram, ditranol, dicirazine, D-norpseudoefedrina, dobesilato de calcio, dobutamina, docetaxel, dofetilida, dolasetrón, domperidona, donepezil, dopamina, dopexamina, alfa dornasa, dorzolamida, dosulepin, doxapram, doxazosina, doxepina, doxorubicina, dociciclina, docilamina, drofenina, droperidol, drospirenona, drotrecogina alfa, duloxetina, dutasterida, didrogesteron, N, N'-urea dihidroximetil,
- 35 ebastina, econazol, ecotiopato, efalizumab, efavirenz, eflornitina, hierro (III) F citrato de amonio, óxido de hierro superparamagnético, elcatonina, eletriptán, emedastina, emepronium, carragenato emepronium, emetina, entricitabina, enalapril, enalaprilato, enflurano, enfuvirtida, enoxacino, enoxaparina, entacapona, efedrina, efedrina racefedrina,
- 40 epinastina, epinefrina, epirubicina, eplerenona, epoetina alfa, epoetina beta, delta epoetina, epoprostenol, eprazinona, eprosartán, eptacog alfa, eptifibatida, alfa eptotermín, erdoesteina, ergocalciferol, ergometrina, ergotamida, ertapenem, eritromicina, escitalopram, esmolol,

esomeprazol, estradiol, estramustina, estriol, estrona, ácido etacrínico, etamivan, etanercept, etacridina, etambutol, etaverina, étinilestradiol, etisterona, etosuximida, ácido etidróico, etilefrina, etodolaco, etofenamato, etofibrato, etofillina, etomidato, etonogestrel, etopósido, etoricoxib, everolimus, exametazina, exemestano, ezetimiba,

5

3-fluorotyrosina, famciclovir, famotidina, felbamato, felbinac, felodipino, fenbufeno, fendilina, fenofibrato, fenoterol, fenticonazol, fexofenadina, fibrinógeno, fibrinolisisina, filgrastim, finasterida, flavoxato, flecainida, flucloxacilina, fluconazol, fludarabina, fludeoxiglucosa [^{18}F], fludrocortisona, ácido flufenámico, flumazenil, flumetasona, flunarizina, flunisolid, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, fluocortolona, fluofenozina, dilaureato fluoresceína, sodio fluoresceína, fluorometolona, fluorouracilo, ácido fluorofosfórico, fluorosilano, fluoxetil, fluocetina, flupentixol, flufenazina, flupirtina, fluprednideno, flurbiprofeno, flutamida, fluticasona, flutrimazol, fluvastatina, fluvoxamina, ácido fólico, folitropina alfa, folitropina beta, ácido fólico, fomepizol, fomivirsén, fondaparinux, formestano, formoterol, fosamprenavir, foscarnet, fosfestrol, fosfomicina, fosinopril, fosfenitoína, fotemustina, framicitina, framicitina, frovatriptán, fulvestrant, furosemida, fusafungina, ácido fusídico, ácido fitico,

10

15

gabapentina, ácido gadobénico, gadobutrol, gadodiamida, ácido gadopentético, gadoteridol, ácido gadotérico, gadotérico ácido-meglumina, ácido gadoxético, galantamina, gallopamil, ganciclovir, ganirelix, gatifloxacina, gemcitabina, gemfibrozilo, gentamicina, gepefrina, gestodeno, glatiramer, glibendámda, glibomurida, gliclazida, glimepirida, glipizida, gliquidona, glicoxepida, glucagón, glutamina, ácido glutámico, glicopirronium, bromuro de glicopirronium, ácido glicimetínico, gonadorelina, goserelina, gramicidina, granisetron, grepafloxacina, griseofulvina, g-strofantina, guajacol, guanetidina, guanfacina,

20

25

urea C^{13} , ácido 4-hidroxibutírico, halcinonida, halofantrina, halometasona, haloperidol, halotano, hemo, haematoporfirina, heparina, la vacuna contra la hepatitis B, heptaminol, hexobarbital, hexobendina, hexoprenalina, histamina, histidina, homatropina, homofenazina, albúmina humana, hialuronidasa, hidralazina, hidrastinina, hidroquinona, hidroclorotiazida, hidrocortisona, F hidrotalcite, hidroxocobalamina, hidroxycarbamida, hidroxichloroquina, hidroxicina, hidroxilamina, hidroxiprogesterona, hidroxizina, himecromona,

30

ácido ibandróico, ibopamina, ibritumomab tiuxetan, ibuprofeno, ibutilida, idarubicina, ifosfamida, iloprost, imatinib, mesilato de imatinib, imidapril, imiglucerasa, imipenem, imipramina, imiquimod, inmunocianina, indanazolina, indapamida, indinavir, cloruro de indio [^{111}In], indobufen, indometacina, indoramina, infliximab, inosina, insulina, insulina aspart, insulina detemir, insulina glargina, insulina glulisina, insulina lispro, interferón alfa, interferón alfa-2 b), interferón alfacon-1, interferón beta, interferón beta-1 a), interferón beta-1 b), interferón gamma, iobitridol, yodo, iodamida, iodoxanol, ioflupano [^{123}I], iohexol, iomeprol, iopamidol, iopentol, iopromida, iosarcol, iotrolan, ácido iotróico, ioversol, ácido ioxáglico, ácido ioxitalámico, ipatropio, irbesartan, irinotecan, irinotecan, isepamicina, isocaminila, isoconazol, isoflurano, isoleucina, isoniazida, ácido isonicotínico, isoprenalina,

35

40

isosorbida, ácido isospaglumico, isotretinoína, isoxsuprina, isradipina, itraconazol, josamicina,

permanganato de potasio, qualidínogenasa, canamicina, cawaina, quebuzona, quetamina,
5 quetoconazol, quetoprofeno, quetorolac, quetotifeno, collagenasa, creosota,

labetalol, lacidipino, lactitol, lamivudina, lamotrigina, lanreótida, lansoprazol, laronidasa, latanoprost, leflunomida, lenograstim, lepirudina, lecanidipina, letrozol, leucina, leuprolina, levalorfan,
levamisol, levetiracetam, levobunolol, levobupivacaína, levocabastina,
10 levocetirizina, levodopa, levofloxacina, levofolínato de calcio, levomepromazina, levometadilo, levonorgestrel, levopropilhexedrina, levosimendano, levotiroxina, lidocaína, lincomicina, lindano, linezolida, liotironina, lisinopril, lisurida, lobelina, lodoxamida, lofepramina, lomefloxacina, lomustina lonazolac, loperamida, lopinavir, loratadina, óxido de lorazepam, lornoxicam, losartán, loteprednol, lovastatina, lumefantrina, lutropina alfa,
15 limeciclina, linestrenol, lipresina, lisina,

F magaldrato, pidolato magnesio, L-aspartato de magnesio, mangafodipir, manidipina, maprotilina, mebendazol, mebeverina, meclofenoxato, mecloxamina, meclozina, medrogestona, medroxiprogesterona, ácido mefenámico, mefloquina, megestrol,
20 melagatranol, melitracen, melperol, melperona, melfalán, memantina, menadiona, mepacrina, mepartricina, mefenitoína, mepindolol, mepivacaína, mepiramina, mequinol, mercaptamina, mercaptopurina, meropenem, mesalazina, mesna, mesterolona, mesuximida, metaclozapam, metamilzol, metanfetaminas, metenolona, acetato de metenolona, metformina, metantelinium, metazolamida, metenamina, metionina, metohexital, metotrexato, 6-metoxipsoralen, 8-
25 metoxipsoralen, 5-metil aminolevulinato, bromuro de metilbenactizium, metildopa, metilergometrina, metilprednisolona, metilrosanilinium, metiltestosterona, cloruro metiltionium, metisergida metildigoxina, metipranolol, metoclopramida, metoprolol, metiseno, metronidazol, mexiletina, mezlocilina, mianserina, miconazol, midodrina, mifepristona, miglitol, miglustat, milnaciprán, milrinona, miltefosina, minociclina, minoxidil, mirtazapina, misoprostol,
30 mitobronitol, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, cloruro de mivacurio, mivacuronium, mizolastina, moclobemida, moexipril, molgramostim, molsidomina, mometasona, ácido monocloroacético, montelukast, moroctocog alfa, moxaverina, moxifloxacina, moxonidina, mupirocina, micofenolato mofetilo,

35 nadifloxacino, decanoato nadrolon, nadroparina calcio, naftidrofuril, naftifina, nalbufina, nalide, nalmefeno, nalmexona, naloxona, naltrexona, nalbufina, nafazolina, 2-naftol, naproxeno, naratriptán, naratriptán, nateglinida, aurotiomato sódico, fenilbutirato de sodio, fluoruro de sodio, hialuronato de sodio, yoduro de sodio [¹³¹I], molibdato [⁹⁹Mo], fenilbutirato de sodio, n-butil-p-aminobenzoato, bromuro de N-butilescolaminium, nebivolol,
40 nedocromil, nefazodona, nefopam, nelfinavir, neomicina, neostigmina, metilsulfato neostigmina, netilmicina, nevirapina, n-glicinato heptil fenil-2-, nicardipino, nicergolina, nicetamida, niclosamina, nicoboxil, nicorandil, nicotina, aldehído nicotina, nicotinamida,

- resinato de nicotina, ácido nicotínico, éster de ácido nicotínico, alcohol nicotinil, nifedipina, ácido niflúmico, nifuratel, nilvadipina , nimesulida, nimodipina, nimerazol, nimustina, nisoldipino, nitisinona, nitrendipino, óxido nítrico, nitrofurantoína, nitroglicerina, nizatidina, N-metilefedrina, nonacog alfa, nonivamida, noradrenalina, norelgestromina, noradrenalina, noretisterona, norfenefrina, norfloxacin, norgestimato, norgestrel, nortriptilina , noscapina, nistatina,
- cloruro de obidoxima, octafluoropropano, octocog alfa, octodrina, octreotida, odansetron, ofloxacin, F olafur, olanzapina, olmesartán medoxomilo, olopatadina, olsalazina, omeprazol, omoconazol, ondansetrón, opipramol, vacuna oral contra el cólera, orciprenalina, orlistat, omipressin, orfenadrina, oseltamivir, proteína-1:BMP-7 osteogénica, oxaprozina, oxatomida, oxcarbazepina, tartrato oxedrina, oxetacaina, oxiconazol, oxilofrina, oxitropio, ácido 2-oxo-3-metilbutírico, ácido 2-oxo-3-metilvalérico, ácido 2-oxo-3- fenilpropionico, ácido 2-oxo-4-metilvalérico, oxprenolol, oxibuprocaina, oxibuprocaina, oxibutinina, oxibutinina, oxifedrina, oximetazolina, oxitetraciclina, oxitocina,
- paditaxel, palinavir, palivizumab, palonosetrona, ácido pamidróico, pancuronio, pantoprazol, papaverina, paracetamol, paraldehído, parecoxib, paricalcitol, parnaparin, paromomicina, paroxetina, pefloxacin, pegfilgrastim, peginterferón alfa, pegvisomant, pemetrexed, penbutolol, penciclovir, penfluridol, penicilamina, tetranitrato benperidol, pentaeritritil, pentamidina, pentetrazol, pentetreotida, sodio polisulfato pentosanos, pentoxifilina, pentoxiverina, perazina, ácido perclórico, perflenapent, perflisopent, perflutren, pergolida, perindopril, perfenazina, fenacetina, fenamazida, fenazona, fenazopiridina feniramina, fenol, fenolftaleína, fenoxibenzamina, fenoximetilpenicilina, fenprocumona, fentolamina, fenilalanina, fenilbutazona, fenilefrina, fenilpropanolamina, feniltoloxamina, fenitoína, floroglucinol, foledrina, ftalilsulfatiazol, fisostigmina, fitomenadiona, fitosterol, ácido pícrico, pilocarpina, pimecrolimus, pimozida, bromuro de pinaverio, pindolol, pioglitazona, pipamperona, pipazetato, bromuro de pipecuronio, ácido pipemídico, piperazolato, piperacilina, piprinhidrinato, piracetam, pirarubicina, pirbuterol, pirenzepina, pirtramida, piroxicam, pivmecillinam, pizotifeno, podofilotoxina, polidocanol, policarbofilo, fosfato poliestradiol, polimixina B, polimixina-B, ácido polistirenosulfónico, porfímero , prajmalina, prajmalium bitartrato, pramipexol, pranoprofen, prasterona, pravastatina, prazepam, prazosina, prednicarbato, prednisolona, prednisona, pregabalina, proglumetacina, pridinol, prilocaína, primaquina, primidona, pritipendil, procaina, procainamida, procarbamil, procarbazona, prociolidina, progesterona, proglumetacina, proglumida, proguanil, prolina, prometazina, propacetamol, propafenona, propranolol, propicilina, propiverina, propofol, propranolol, propilticouracilo, propifenazona, protamina, sulfato de protamina, proteína C, protipendil, protrombina, protionamida, protirelina, proximetacaina, proxilifilina, pseudoefedrina, pulmonal, pirantel, pirazinamida, piridostigmina, bromuro de piridostigmina, piridoxina, 3-piridilmetanol, pirimetamina, piritona de zinc, piritinol, pirogadol, pirvinium, embonato pirvinium,

cloruro de mercurio amida, quetiapina, quinagolida, quinapril, quinupristina

rabeprazol, racefedrina, racecadotril, raloxifeno, raltitrexed, ramipril, ranitidina, rasagilina, rasburicasa, raubasina, reboksetina, repaglinida, reproterol, reserpina, resorcinol, reteplasa,
 5 retinol, reviparina, ribavirina, riboflavina, rifabutina, rifampicina, rifamicina, rifaximina, rilmenidina, ácido riluzol, rimexolona, risedróico, risperidona, ritonavir, rituximab, rivastigmina, rizatriptán, bromuro de rocuronio, rofecoxib, ropinirol, ropivacaína, ropivacaína, rosiglitazona, F sulfuro de mercurio rojo, rovatidina, roxitromicina,

- 10 **ácido** salbutamol, ácido salicílico, salmeterol, ácido nítrico, ácido nítrico, salverina, samario [¹⁵³Sm leixidronam], saquinavir, hexafluoruro de azufre, escopolamina, selegilina, sulfuro de selenio, serina, sermorelin, sertaconazol, sertindol, sertralina, sevelamer, sevoflurano, sibutramina, plata F de cloruro, sildenafil, silibinina, simvastatina, sirolimus, solución de formaldehído, solifenacina, somatostatina, somatotropina, sotalol, ácido spaglumico,
 15 esparteína, espectinomina, espiramicina, spirapril, espironolactona, estavudina, estreptodornasa, estreptoquinasa, estreptomina, ranelato de estroncio, cloruro de estroncio, estricina , F sucralato, sulbactam, sulesomab, sulfacetamida, sulfadiazina, sulfadimetoxina, sulfaguanidina, sulfamerazina, sulfametoxazol, sulfametoxidiazina, sulfametrol, sulfanilamida, sulfasalazina, sulfatiazol, sulfisomidina, sulindac, sulodecida,
 20 hexafluoruro de azufre, sulpirida, sulproctona, sultamicilina, sultiame, sumatriptán, suxametonio

tacalcitol, tacrolimus, tadalafil, tamoxifeno, tamsulosina, tasonemina, taurolidina, tazaroteno, tazobactam, tegafur, telcoplanina, telitromicina, telmisartán, temoporquina, temozolomida,
 25 tenecteplasa, tenipósido, tenofovir, tenofovir disoproxil fumarato, tenoxicam, terazosina, terbinafina, terbutalina, terfenadina, teriparatida , terizidona, terlipresina, testosterona, propionato de testosterona, undecanoato de testosterona, tetracaína, tetracosactida, tetraciclina, tetrafluoroborato-1 -, tetrofosmina, tetryzoline, cloruro de talio [²⁰¹Tl], teobromina, teodrenalina, teodrenalina, teofilina, tiamazol, tiamina, tietilperazina, tiocolchicosida, tiopental,
 30 tiordiazina, tiotepa, treonina, trombina, tromboquinasa timol, tiotropina alfa, tiagabina, tianeptina, tiaprida, tibolona, ticlopidina, ácido tiludróico, timolol, tinzaparina, tioconazol, tioguanina, bromuro de tiotropio, tirilazad, tirofiban tisopurina, tizamidina, tizanidina , tobramicina, tocinida tolazolina, tolbutamida, tolcapona, ácido tolfenámico, tolmetina, tolperisone, tolterodina, topiramato, topotecan, torasemida, toremifeno, tramazolina,
 35 trandolapril, ácido tranexámico, tranilcipromina, trapidil, trastuzumab, travoprost, trazodona, tretinoína, triamcinolona, triamcinolona acetónido, ácido triamtereno, tricloroacético, trietilperazina, trifluoperazina, trifluopromazina, trihexifenidil, trimebutina, trimecaina, trimegestona, trimetazidina, trimetoprim, trimipramina, tripelenamina, triprolidina, triptorelina, tritoqualina, trofosfamida, tromantadina, trometamol, tropicamida, tropisetón, trospio,
 40 triptófano, tubocurarina cloruro, tulobuterol, tiloxapol, tirosina, tirotricina, unoprostona, urapidil, urapidil, uroquinasa, ácido ursodeoxichólico,

valaciclovir, valdecoxib, valganciclovir, valina, ácido valproico, valsartán, vancomicina, vardenafilo, vecuronio, bromuro de vecuronio, venlafaxina, verapamilo, verteporfina, vigabatrina, viloxazina, vinblastina, vincamina, vincristina, vindesina, vinorelbina, vinpocetina, viquidil, voriconazol, votumumab,

peróxido de hidrógeno,

nicotinato de xantinol, ximelagatran, xipamida, xilometazolina,

yohimbina, itrio ⁹⁰Y cloruro,

zalcitabina, zaleplon, zanamivir, zidovudina, acetato de zinc dihidrato, cloruro de zinc, citrato de zinc, sulfato de zinc, ziprasidona, zofenopril, ácido zoledrónico, zolmitriptán, zolpidem, tartrato de zolpidem, zonisamida, zopiclona, zotepina, zuclopantexol, y zuclopentixol.

Los compuestos anteriormente citados se nombran predominantemente por denominación común internacional nombre internacional (INN) y son conocidos por la persona experimentada en la materia. Se pueden encontrar más detalles, por ejemplo, recurriendo a Denominaciones Comunes Internacionales (DCI) para Sustancias Farmacéuticas, Organización Mundial de la Salud (OMS).

En una realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica es monolítica

La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención se caracteriza por una distribución comparativamente homogénea del compuesto (A) farmacológicamente activo. De preferencia, el contenido del compuesto (A) farmacológicamente activo en dos segmentos de la forma de dosificación farmacéutica que tienen un volumen de 1,0 mm³ cada uno, se separa uno del otro por no más de $\pm 10\%$, más preferible no más de $\pm 7.5\%$, aún más preferible no más de $\pm 5.0\%$, muy preferible no más de $\pm 2.5\%$, y en particular no más de $\pm 1.0\%$. Cuando la forma de dosificación farmacéutica está cubierta por una película, dichos dos segmentos de la forma de dosificación farmacéutica que tienen un volumen de 1.0 mm³ cada una, son de preferencia segmentos del núcleo, es decir, no contienen ningún material de recubrimiento.

De preferencia, todos los componentes de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención tienen una distribución comparativamente homogénea dentro de la forma de dosificación farmacéutica. De preferencia, el contenido de cada componente en dos segmentos de la forma de dosificación farmacéutica que tienen un volumen de 1,0mm³ cada uno, se separan uno del otro por no más de $\pm 10\%$, más preferible por no más de $\pm 7.5\%$, aún más preferible por no más de $\pm 5.0\%$, muy preferible no más de $\pm 2.5\%$, y en

particular no más de $\pm 1.0\%$. Cuando la forma de dosificación farmacéutica está recubierta por una película, dichos dos segmentos de la forma de dosificación farmacéutica que tienen un volumen de $1,0 \text{ mm}^3$ cada una son de preferencia segmentos del núcleo, es decir no contienen ningún material de recubrimiento.

5

De preferencia, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está adaptada para administración oral, también es posible, sin embargo, administrar la forma de dosificación farmacéutica por diferentes caminos y así, la forma de dosificación farmacéutica se puede adaptar alternativamente para administración bucal, lingual, rectal o vaginal.

10 También son posibles los implantes.

En una realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está adaptada para administración oral diaria, en otra realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está adaptada para ser

15

administrada dos veces al día. Aún en otra forma de dosificación farmacéutica, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención está adaptada para ser administrada tres veces al día.

Para el propósito de la especificación, "dos veces al día" quiere decir a intervalos de tiempo iguales, es decir, cada 12 hrs., o diferentes intervalos de tiempo, p. ej., 8 y 16 horas o 10 y 14 horas, entre administraciones individuales.

20

Para el propósito de la especificación, "tres veces al día" quiere decir a intervalos de tiempo iguales, es decir, cada 8 horas, o diferentes intervalos, p. ej. 6, 6 y 12 horas; o 7, 7 y 10 horas, entre las administraciones individuales.

25

De preferencia, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención realiza una por lo menos parcialmente retardada liberación del compuesto (A) farmacológicamente activo.

30

Liberación retardada se entiende de acuerdo con la invención que es de preferencia un perfil de liberación en el cual el compuesto (A) farmacológicamente activo se libera durante un período de tiempo relativamente largo con una frecuencia de absorción reducida con el objeto de extender la acción terapéutica. Esto se logra en particular con administración

35

peroral. La expresión "por lo menos liberación parcialmente retardada" cubre de acuerdo con la invención cualquier forma de dosificación farmacéutica que asegure liberación modificada de los compuestos (A) farmacológicamente activos contenidos en ellos. Las formas de dosificación farmacéutica de preferencia abarcan formas de dosificación farmacéutica recubiertas o no recubiertas, las que son producidas con sustancias auxiliares específicas, por procesos particulares o por combinación de las dos opciones posibles con el objeto de

40

cambiar a propósito la velocidad o lugar de la liberación.

En el caso de las formas de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, el perfil de tiempo de liberación puede ser modificado p. ej. como sigue: liberación extendida, acción de liberación repetida, liberación prolongada y liberación sostenida.

- 5 Para el propósito de la especificación "liberación extendida" significa de preferencia un producto en el cual la liberación de los compuestos activos es retardada por un tiempo de retraso determinado, después del cual la liberación no tiene obstáculo. Para el propósito de la especificación "acción de liberación repetida" de preferencia quiere decir un producto en el cual una primera porción del componente activo se libera inicialmente, seguido por lo
- 10 menos por una porción más del compuesto activo que es liberado posteriormente. Para el propósito de la especificación "liberación prolongada" de preferencia quiere decir un producto en el cual la velocidad de liberación del compuesto activo de la formulación después de la administración ha sido reducida, con el objeto de mantener la actividad terapéutica, para reducir los efectos tóxicos, o por otros propósitos terapéuticos. Para el propósito de la
- 15 especificación "liberación sostenida" de preferencia quiere decir una forma de formular una medicina de manera que se libere dentro del cuerpo constantemente, durante un largo período de tiempo, reduciendo así la frecuencia de la dosificación. Para más detalles, se puede encontrar informe, por ejemplo, en K.H. Bauer, Lehrbuch der Farmazeutischen Technologie, 6ª edición, WVG Stuttgart, 1999; y Farmacopea Europea.

20

- La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención puede abarcar uno o más compuestos (A) activos por lo menos en parte en otra forma de liberación retardada, en que la liberación retardada se puede conseguir con la asistencia de materiales convencionales y procesos conocidos por la persona experta en la materia, por ejemplo envolviendo la
- 25 sustancia en una matriz de liberación retardada o aplicando una o más cubiertas de liberación retardada. La liberación de las sustancias debe, sin embargo, ser controlada de manera que la adición de materiales de liberación retardada no perjudique la resistencia a la ruptura que es necesaria. La liberación retardada de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención de preferencia se consigue envolviendo la sustancia en una matriz.
- 30 El componente (C) puede servir como la matriz. Los materiales de la matriz pueden ser, por ejemplo, hidrofílicos, materiales formadores de gel, desde los cuales la liberación ocurre principalmente por difusión desde los poros en la matriz.

- De preferencia, el perfil de liberación es controlado sustancialmente por la matriz, de
- 35 preferencia por el componente (A) envolvente en una matriz que tiene un componente (C) y opcionalmente, otros materiales de matriz. De preferencia el perfil de liberación no se realiza por osmosis. De preferencia la cinética de liberación no es de orden cero.

- De preferencia, bajo condiciones fisiológicas la forma de dosificación farmacéutica de
- 40 acuerdo con la invención ha liberado después de 30 minutos 0,1 a 75 %, después de 240 minutos 0,5 a 95 % después de 480 minutos 2,5 a 100 % del compuesto (A) farmacológicamente activo. Perfiles de liberación más preferido P_1 a P_2 están resumidos en

la tabla siguiente [todos los datos en peso-% de liberación del compuesto (A) farmacológicamente activo]

tiempo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
60 min	0-30	0-50	0-50	15-25	20-50
120 min	0-40	0-75	0-75	25-40	40-75
240 min	3-55	3-95	10-95	40-70	60-95
480 min	10-65	10-100	35-100	60-90	80-100
720 min	20-75	20-100	55-100	70-100	90-100
960 min	30-88	30-100	70-100	>80	
1440 min	50-100	50-100	>90		
2160 min	>80	>80			

- 5 De preferencia, bajo condiciones in vitro la forma de dosificación farmacéutica ha liberado después de 0,5 h 1,0 a 35 peso-%, después de 1 h 5,0 a 45 peso-%, 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-% del compuesto (A) farmacológicamente activo que originalmente contenía la forma de dosificación farmacéutica.
- 10

- Condiciones in vitro adecuadas son conocidas por la persona experta en la materia. Con respecto a esto se puede referir a, por ejemplo, la Farmacopea Europea y a la sección experimental. De preferencia, el perfil de liberación es medido bajo las siguientes condiciones: un aparato impelente equipado con una plomada, 50 rpm, 37 ± 5 °C, 900 mL de fluido intestinal simulado pH 6.8 (tampón fosfato). En una realización preferida, a la velocidad de rotación del impelente se aumenta a 100 rpm.
- 15

- Los perfiles de liberación preferidos R₆ a R₁₁ del compuesto (A) farmacológicamente activo contenido en la forma de dosificación farmacéutica están resumidos en la tabla siguiente:
- 20

[peso-%]	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁₁
después de 30 min	16,3±7,5	16,3±5,0	16,3±2,5	15,8±7,5	15,8±5,0	15,8±2,5
después de 60 min.	27,5±7,5	2,5±5,0	25,0±2,5	24,3±7,5	24,3±5,0	24,3±2,5
después de 90 min	32,1±7,5	32,1±5,0	32,1±2,5	31,2±7,5	31,2±5,0	31,2±2,5
después de 120 min.	38,2±7,5	38,2±5,0	38,2±2,5	37,4±7,5	37,4±5,0	37,4±2,5
después de 150 min.	43,4±7,5	43,4±5,0	43,4±2,5	42,7±7,5	42,7±5,0	42,7±2,5
después de 180 min.	48,2±7,5	48,2±5,0	48,2±2,5	47,6±7,5	47,6±5,0	47,6±2,5
después de 210 min.	52,7±7,5	52,7±5,0	52,7±2,5	52,2±7,5	52,2±5,0	52,2±2,5
después de 240 min.	56,8±7,5	56,8±5,0	56,8±2,5	56,5±7,5	56,5±5,0	56,5±2,5
después de 270 min.	60,7±7,5	60,7±5,0	60,7±2,5	60,4±7,5	60,4±5,0	60,4±2,5
después de	64,5±7,5	64,5±5,0	64,5±2,5	64,2±7,5	64,2±5,0	64,2±2,5

300 min.						
después de 330 min.	67,9±7,5	67,9±5,0	67,9±2,5	67,7±7,5	67,7±5,0	67,7±2,5
después de 360 min.	71,1±7,5	71,1±5,0	71,1±2,5	71,0±7,5	71,0±5,0	71,0±2,5
después de 390 min.	74,2±7,5	74,2±5,0	74,2±2,5	74,0±7,5	74,0±5,0	74,0±2,5
después de 420 min.	77,0±7,5	77,0±5,0	77,0±2,5	76,9±7,5	76,9±5,0	76,9±2,5
después de 450 min.	79,5±7,5	79,5±5,0	79,5±2,5	79,5±7,5	79,5±5,0	79,5±2,5
después de 480 min.	81,9±7,5	81,9±5,0	81,9±2,5	82,0±7,5	82,0±5,0	82,0±2,5
después de 510 min.	84,2±7,5	84,2±5,0	84,2±2,5	84,2±7,5	84,2±5,0	84,2±2,5
después de 540 min.	86,3±7,5	86,3±5,0	86,3±2,5	86,3±7,5	86,3±5,0	86,3±2,5
después de 570 min.	88,3±7,5	88,3±5,0	88,3±2,5	88,1±7,5	88,1±5,0	88,1±2,5
después de 600 min.	90,1±7,5	90,1±5,0	90,1±2,5	89,8±7,5	89,8±5,0	89,8±2,5
después de 630 min.	91,9±7,5	91,9±5,0	91,9±2,5	91,4±7,5	91,4±5,0	91,4±2,5
después de 660 min.	93,3±7,5	93,3±5,0	93,3±2,5	92,7±7,5	92,7±5,0	92,7±2,5
después de 690 min.	94,3±7,5	94,3±5,0	94,3±2,5	94,0±7,5	94,0±5,0	94,0±2,5
después de 720 min.	95,8±7,5	95,8±5,0	95,8±2,5	95,1±7,5	95,1±5,0	95,1±2,5

De preferencia, las propiedades de liberación de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención son sustancialmente independientes del valor del pH del medio de liberación, es decir de preferencia el perfil de liberación en jugo intestinal artificial sustancialmente corresponde al perfil de liberación en jugo gástrico artificial. De preferencia, a cualquier tiempo de liberación dado, los perfiles de liberación se apartan uno del otro por no más de 20 %, más preferible no más de 15%, aún más preferible no más de 10%, todavía más preferible no más de 7,5%, muy preferible no más de 5,0% y en particular no más de 2,5%.

10

De preferencia la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención muestra un perfil de liberación uniforme. De preferencia, el perfil de liberación del compuesto (A) fisiológicamente activo es interindividualmente uniforme (es decir cuando se compara con formas de dosificación farmacéutica obtenidas por el mismo proceso) (c. F. Figura 22) y/o una forma única de dosificación farmacéutica (es decir cuando se comparan segmentos de la misma forma de dosificación farmacéutica). De preferencia, cuando se comparan dos pruebas teniendo cada una una masa de preferencia de 500 mg, la cantidad total de compuesto activo liberada para cualquier tiempo dado, el punto de medida no se desvía por más de 20 %, más preferible no más de 15 %, aún más preferible no más de 10 %, aún más preferible no más de 7,5 %, muy preferible no más de 5,0 % y en particular no más de 2,5 %.

20

De preferencia, la superficie exterior completa de la forma de dosificación, de preferencia una tableta, de acuerdo con la invención es permeable al agua y para el componente (A), es decir

de preferencia las características de penetración del agua a la superficie son idénticas en todas partes. Esto significa que de preferencia, la forma de dosificación, de preferencia una tableta, no está parcialmente recubierta con un material que haga efecto de barrera lo que podría impedir la penetración del agua al lugar de la superficie donde es aplicada.

5

De preferencia, el perfil de liberación de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la presente invención es estable al almacenaje, de preferencia sobre el almacenaje a temperatura elevada, p. ej. 37°C, por 3 meses en contenedores sellados. Con respecto a esto "estable" quiere decir que cuando se compara el perfil de liberación inicial con el perfil de liberación después del almacenaje, en cualquier tiempo dado los perfiles de liberación se apartan uno del otro por no más de 20 %, más preferible no más de 15 %, aún más preferible no más de 10 %, aún más preferible no más de 7,5 %, muy preferible no más de 5,0 % y en particular no más de 2,5 % (cf. Figura24)

10

15

Se ha encontrado con sorpresa que al modificar la forma externa de la forma de dosificación farmacéutica la estabilidad al almacenaje, p.ej. la estabilidad al almacenaje del perfil de liberación, se puede aumentar comparada con las formas de dosificación convencionales que tienen un perfil de liberación comparable antes del almacenaje.

20

De preferencia, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención con tiene por lo menos un polímero C, para el propósito de la especificación referido también como "componente C". De preferencia, la forma de dosificación farmacéutica contiene por lo menos un polímero sintético, semi sintético o natural (C), el que contribuye considerablemente a la alta resistencia a la ruptura (resistencia a la compresión) de la forma de dosificación farmacéutica. Para el propósito de la especificación se ha producido un producto "semi-sintético" por manipulación química de las sustancias que existen naturalmente.

25

30

De preferencia, las propiedades mecánicas de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, particularmente su resistencia a la ruptura, dependen sustancialmente de la presencia del polímero (C), sin embargo su mera presencia no es suficiente para lograr tales propiedades. Las propiedades ventajosas de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, en particular también sus propiedades mecánicas, no pueden lograrse automáticamente simplemente por procesar el compuesto (A) farmacológicamente activo, el polímero (C), y optativamente otros excipientes por medio de métodos convencionales para la preparación de formas de dosificación farmacéutica. En realidad, se deben seleccionar aparatos adecuados para la preparación y parámetros críticos de procesamiento deben ser ajustados, particularmente presión/fuerza, temperatura y tiempo. Así, aún si se usan aparatos convencionales, los protocolos de procesamiento generalmente se deben adaptar con el objeto encontrar el criterio requerido.

35

40

De preferencia, el polímero (C) es soluble en agua. De preferencia el polímero (C) es sustancialmente no ramificado.

El polímero (C) puede tener un solo tipo de polímero con un peso molecular promedio particular, o una mezcla (combinación) de diferentes polímeros, tal como, dos tres, cuatro o cinco polímeros, p.ej., polímeros de la misma naturaleza química pero con diferente promedio de peso molecular, polímeros de diferente naturaleza química pero con el mismo promedio de peso molecular, o polímeros de diferente naturaleza química e igualmente diferente peso molecular.

10

Combinaciones o polímeros individuales se pueden seleccionar del grupo que comprende óxido polialquileno, de preferencia óxido polimetileno, óxido polietileno, óxido polipropileno; polietileno, polipropileno, cloruro polivinilo, policarbonato, poliestireno, polivinilpirrolidona, poli(alk)acrilato, poli(hidroxiácidos grasos), tal como por ejemplo, poli(3-hidroxi butirato-co-3-hidroxi valerato) (Biopol®), ácido poli(hidroxi valérico); policaprolactona, alcohol polivinílico, poliésteramida, succinato de polietileno, polilactona, poliglicolido, poliuretano, poliamida, polilactida, poliactal (por ejemplo opcionalmente polisacáridos con cadenas laterales modificadas), polilactida/glicolido, polilactona, poliglicolido, poliortoéster, polianhidrido, bloques de polímeros de glicol polietileno y polibutileno tereftalato (Poliactivo®), polianhidrido (Polifeprosan), copolímeros de ellos, copolímeros en bloque de ellos, y mezclas de por lo menos dos de los polímeros logrados, u otros polímeros con las características anteriores

20

De preferencia, el polímero (C) comprende un óxido de polialquileno, más preferible un óxido de polietileno, un óxido de polipropileno, un etileno óxido-propileno óxido copolimerizado, el cual puede ser p.ej. un copolímero al azar, alternando copolímero o copolímero en bloque, o una mezcla de cualquiera de los anteriores.

25

Particularmente preferidos son los polímeros con peso molecular alto de preferencia con un peso molecular promedio (M_w) o viscosidad de peso molecular medio (M_v) de por lo menos por lo menos $0,1 \cdot 10^6$ g/mol, de por lo menos $0,2 \cdot 10^6$ g/mol, de por lo menos $0,5 \cdot 10^6$ g/mol, de por lo menos $1,0 \cdot 10^6$ g/mol, de por lo menos $2,5 \cdot 10^6$ g/mol, por lo menos $5,0 \cdot 10^6$ g/mol, de por lo menos $7,5 \cdot 10^6$ g/mol o de por lo menos $10 \cdot 10^6$ g/mol, de preferencia $1,0 \cdot 10^6$ g/mol a $15 \cdot 10^6$ g/mol. Los métodos adecuados para determinar M_w o M_v son conocidos por la persona experta en la material. De preferencia, M_v se determina usando mediciones reológicas y M_w se determina usando cromatografía de permeación en gel (CPG) en las fases adecuadas.

30

35

De preferencia, la dispersidad del peso molecular M_w/M_n del polímero (C) está dentro del rango de $2,5 \pm 2,0$, más preferible $2,5 \pm 1,5$, aún más preferible $2,5 \pm 1,0$, todavía más preferible $2,5 \pm 0,8$, muy preferible $2,5 \pm 0,6$, y en particular $2,5 \pm 0,4$.

40

Los polímeros de preferencia tienen una viscosidad a 25°C de 4,500 a 17,600 cP, medida en una solución acuosa al 5 peso-% usando un viscosómetro modelo RVF Brookfield (eje no. 2 / velocidad de rotación 2 rpm), de 400 a 4,000 cP, medidos en una solución acuosa al 2 peso-% usando el viscosómetro establecido (eje no. 1 o 3 / velocidad de rotación 10 rpm) o de 1,650 a 10,000 cP, medido en una solución acuosa al 1 peso-% usando el viscosómetro establecido (eje no. 2 / velocidad de rotación 2 rpm).

Muy preferidos son los óxidos de polialquileno termoplásticos que tienen un peso promedio de peso molecular (M_w) o una viscosidad promedio de peso molecular (M_v) de por lo menos $0,2 \cdot 10^6$ g/mol, más preferible por lo menos $0,3 \cdot 10^6$ g/mol, aún más preferible por lo menos $0,4 \cdot 10^6$ g/mol, todavía más preferible $0,5 \cdot 10^6$ g/mol, muy preferible por lo menos $1,0 \cdot 10^6$ g/mol y en particular dentro del rango de $1,0 \cdot 10^6$ a $15 \cdot 10^6$ g/mol son preferidos, p.ej. óxidos de polietileno, óxidos de polipropileno o los copolímeros en (bloque) de ellos.

En una realización preferida de acuerdo con la invención el polímero (C) comprende

- Un óxido de polialquileno que tiene un peso promedio de peso molecular (M_w) o viscosidad promedio de peso molecular (M_v) de por lo menos $0,2 \cdot 10^6$ g/mol

En combinación con

- En por lo menos otro polímero, preferible pero no necesariamente también con un peso promedio de peso molecular (M_w) o viscosidad de peso molecular promedio (M_v) de por lo menos $0,2 \cdot 10^6$ g/mol, seleccionado desde el grupo que consiste de polietileno, polipropileno, cloruro de polivinilo, policarbonato, poliestireno, poliácido, poli(hidroxiácidos grasos), poliacrolactona, alcohol polivinílico, poliésteramida, polietileno succinato, polilactona, poliglicolido, poliuretano, polivinilpirrolidona, poliamida, polilactida, polilactida/glicolido, polilactona, poliglicolido, polioctoéster, polianhidrido, polímeros en bloque de glicol polietileno y polibutileno tereftalato, polianhidrido, poliactal, celulosa ésteres, celulosa éteres y copolímeros de ellos. Celulosa ésteres y celulosa éteres son particularmente preferidos, p.ej. metilcelulosa, etilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, y similares.

En una realización preferida, dicho otro polímero no es ni un óxido de polialquileno ni glicol polialquileno. Sin embargo, la forma de dosificación farmacéutica puede contener glicol polialquileno, p.ej. como plastificante, pero entonces, la forma de dosificación farmacéutica es de preferencia una mezcla ternaria de polímeros: componente (C) + otro polímero + plastificante.

En una realización particularmente preferida, dicho otro polímero es un éster hidrofílico de celulosa o éter celulosa, de preferencia hidroxipropilmetilcelulosa, teniendo de preferencia una viscosidad promedio de $100,000 \pm 50,000$ mPas, más preferible $100,000 \pm 20,000$ mPas.

- 5 De preferencia, el contenido de dicho otro polímero alcanza de 0.5 a 25 peso-%, más preferible 1.0 a 20 peso-%, aún más preferible 2.0 a 17.5 peso-%, todavía más preferible 3.0 a 15 peso-% y muy preferible 4.0 a 12.5 peso-% y en particular 5.0 a 10 peso-%, basado en el peso total del óxido polialquileno.
- 10 En una realización preferida la proporción relativa de peso de dicho óxido polialquileno y dicho otro polímero está dentro del rango de desde 20:1 a 1:20, más preferible 10:1 a 1:10, aún más preferible 7:1 a 1:5, todavía más preferible 5:1 a 1:1, muy preferible 4:1 a 1.5:1 y en particular 3:1 a 2:1.
- 15 De preferencia, el contenido de dicho otro polímero alcanza de 0.5 a 25 peso-%, más preferible 1.0 a 20 peso-%, aún más preferible 2.0 a 22.5 peso-%, todavía más preferible 3.0 a 20 peso-% y muy preferible 4.0 a 17.5 peso-% y en particular 5.0 a 15 peso-%, basado en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica.
- 20 No es la intención atarse por una teoría, pero se cree que el otro polímero puede servir como material suplementario de matriz que garantiza un mínimo efecto retardante en la liberación del compuesto (A) fisiológicamente activo aún si las cadenas moleculares del óxido polialquileno han sido parcialmente dañadas en el curso de la manufactura de la forma de dosificación farmacéutica, p.ej. por extrusión, por lo cual decrece el promedio del peso
- 25 molecular. Además, parece que el otro polímero contribuye a la estabilidad de la forma de dosificación, particularmente con respecto a su perfil de liberación.

Materiales hidrofóbicos fisiológicamente aceptables que son conocidos por la persona experimentada en la materia pueden ser usados como materiales suplementarios de matriz.

- 30 Polímeros, en particular de preferencia éteres de celulosa, ésteres de celulosa y/o resinas se usan de preferencia como materiales de matriz hidrofílicos. Etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroximetilcelulosa, ácido poli(met)acrilico y/o los derivados de ellos, tal como las sales, amidas o ésteres de ellos son muy particularmente preferidos para ser usados como material de matriz. Los materiales de
- 35 matriz preparados de materiales hidrofóbicos, tales como polímeros hidrofóbicos, ceras, grasas, ácidos grasos de cadena larga, alcoholes grasos o los correspondientes ésteres o éteres o mezclas de ellos también son preferidas. Mono- o diglicéridos de C12-C30 ácidos grasos y/o C12-C30 alcoholes grasos y/o ceras o mezclas de ellos son particularmente preferidos usados como materiales hidrofóbicos. También es posible usar mezclas de los
- 40 antes mencionados materiales hidrofílico y hidrofóbico como material de matriz.

De preferencia, el contenido total del polímero (C) es preferible de por lo menos 5 peso-%, por lo menos 10 peso-%, por lo menos 15 peso-% o por lo menos 20 peso-%, más preferible por lo menos 30 peso-%, aún más preferible por lo menos 40 peso-%, muy preferible por lo menos 50 peso-% y en particular por lo menos 60 peso-%, del peso total de la forma de dosificación farmacéutica. En una realización preferida el contenido del polímero (C) está dentro del rango de desde 20 a cerca de 49 peso-% del peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

En una realización preferida, el contenido total del polímero (C). Está dentro del rango de 25±10 peso-%, más preferible 25±15 peso-%, muy preferible 25±10 peso-%, y en particular 25±5 peso-%. En otra realización preferida, el contenido total del polímero (C) está dentro del rango 35±20 peso-%, más preferible 35±15 peso-%, muy preferible 35±10 peso-%, y en particular 35±5 peso-%. Aún en otra realización preferida, el contenido total del polímero (C) está dentro del rango de 45±20 peso-%, más preferible 45±15 peso-%, muy preferible 45±10 peso-%, y en particular 45±5 peso-%. Todavía aún en otra realización preferida, el contenido total de polímero (C) está en el rango de 55±20 peso-%, más preferible 55±15 peso-%, muy preferible 55±10 peso-%, y en particular 55±5 peso-%. En otra realización preferida, el contenido total de polímero (C) está en el rango de 65±20 peso-%, más preferible 65±15 peso-%, muy preferible 65±10 peso-%, y en particular 65±5 peso-%. Aún en una realización preferida posterior, el contenido total del polímero (C) está dentro del rango de 75±20 peso-%, más preferible 75±15 peso-%, muy preferible 75±10 peso-%, y en particular 75±5 peso-%.

En una realización preferida, el polímero (C) está distribuido homogéneamente en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención. De preferencia, el polímero (C) forma una matriz en la cual el compuesto (A) farmacológicamente activo está envuelto. En una realización particularmente preferida, el compuesto farmacológicamente activo (A) y el polímero (C) están íntima y homogéneamente distribuidos en la forma de dosificación farmacéutica de manera que la forma de dosificación farmacéutica no contenga ningún segmento donde ya sea el compuesto (A) farmacológicamente activo esté presente en ausencia del polímero (C) o donde el polímero (C) esté presente en ausencia del compuesto (A) farmacológicamente activo.

Cuando la forma de dosificación farmacéutica está recubierta por una película, el polímero (C) de preferencia está distribuido homogéneamente en el núcleo de la forma de dosificación farmacéutica, por ej. la película que la cubre de preferencia no contiene polímero (C). Sin embargo la película de recubrimiento como tal debe contener por supuesto uno o más polímeros, los cuales sin embargo, de preferencia difieren del polímero (C) contenido en el núcleo.

De preferencia, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención con tiene una cubierta, de preferencia una película. Materiales adecuados para recubrimiento son

conocidos por la persona experimentada. Materiales adecuados para recubrir se pueden obtener comercialmente, p. ej. bajo las marcas comerciales Opadry® y Eudragit®.

Ejemplos de materiales adecuados incluye celulosa ésteres y celulosa éteres, tales como metilcelulosa (MC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilcelulosa (HEC), sodio carboximetilcelulosa (Na-CMC), etilcelulosa (EC), celulosa acetato ftalato (CAP), hidroxipropilmetilcelulosa ftalato (HPMCP); poli(met)acrilatos, tal como copolímeros de aminoalquilmetacrilato, copolímeros de etilacrilato metilmetacrilato, copolímeros de ácido metacrílico metilmetacrilato, copolímeros de ácido metacrílico metilmetacrilato; vinil polímeros, tal como polivinilpirrolidona, polivinilacetatoftalato, polivinil alcohol, polivinilacetato; y formadores naturales de película tal como, tal como goma laca.

En una realización particularmente preferida, el recubrimiento es soluble en agua. De preferencia, el recubrimiento se basa en alcohol polivinílico, tal como el polivinil con parte de alcohol hidrolizado, y pueda contener adicionalmente glicol polietileno, tal como macrogol 3350, y/o pigmentos.

El recubrimiento de las formas de dosificación farmacéutica pueden aumentar su estabilidad de almacenaje.

El recubrimiento puede resistir los jugos gástricos y se disuelven en función del valor de pH del medio en que se libera. Por medio de éste recubrimiento, es posible asegurar que la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención pase a través del estómago sin disolverse y el compuesto activo se libere solo en los intestinos. El recubrimiento que es resistente a los jugos gástricos se disuelve de preferencia a un valor de pH entre 5 y 7,5 los materiales y métodos correspondientes para la liberación retardada de los componentes activos y para la aplicación de cubierta que son resistentes a los jugos gástricos son conocidos por la persona experta en la materia, por ejemplo desde "formas de Dosificación Farmacéutica Recubiertas – Fundamentos, Técnicas de Manufactura, Aspectos Biofarmacéuticos, Métodos de Prueba y Materiales en bruto" por , Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Gerhart, 1ª edición, 1998, Medpharm Publicaciones Científicas.

Sorprendentemente se ha encontrado que las formas de dosificación farmacéutica se pueden recubrir fácilmente por una película, aunque la forma externa de las formas de dosificación farmacéutica se puede desviar de las formas convencionales de las formas de dosificación. Por ejemplo, cuando las formas de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención se han formado por medio de un émbolo en forma de H, una persona experimentada podría esperar que las forma de dosificación se apilaran o pegaran y se unieran de a pares al asperjar el material de recubrimiento sobre las formas de dosificación en dispositivos adecuados. Tal amontonamiento y aglomeración de la forma de dosificación podría deteriorar el proceso de recubrimiento y por lo tanto, la calidad de la película. Sin embargo,

sorprendentemente se ha encontrado que aún las formas de dosificación farmacéutica que tienen formas irregulares se pueden recubrir en forma pareja.

En una realización particularmente preferida,

- 5 - la forma de dosificación farmacéutica es termoformada, de preferencia por extrusión y/o
- una porción de la forma de dosificación farmacéutica es convexa, otra porción de su superficie es cóncava; y/o
- el compuesto (A) farmacológicamente activo es una sustancia psicotrópicamente activa, de preferencia un analgésico, más preferiblemente una droga seleccionada desde el
- 10 grupo que consiste de opioides, estimulantes, tranquilizantes (p. ej. barbituratos y benzodiazepinas) y otros narcóticos; y/o
- el polímero (C) es un óxido polialquileno que tiene un peso molecular promedio de por lo menos 200,000 g/mol, de preferencia por lo menos 500,000 g/mol, más preferible dentro del rango de desde 1,000,000 a 10,000,000 g/mol; y/o
- 15 - el contenido de óxido polialquileno es por lo menos 15 peso-%, basado en el peso total de la forma de dosificación; y/o
- el opioide está envuelto en el óxido de polialquileno, es decir, en una matriz formada por el óxido de polialquileno; y/o
- la forma de dosificación farmacéutica contiene un plastificante, de preferencia glicol
- 20 polietileno; y/o
- el contenido de dicho plastificador es por lo menos a 5 peso-%, basado en el peso total de la forma de dosificación ; y/o
- además del polímero (C), la forma de dosificación farmacéutica contiene otro polímero seleccionado desde el grupo que consiste de celulosa éteres, celulosa ésteres y
- 25 acrilatos, de preferencia HPMC; y/o
- el contenido de dicho otro polímero es por lo menos 1 peso-%, basado en el peso total de la forma de dosificación ; y/o
- la forma de dosificación farmacéutica contiene un antioxidante, de preferencia α -tocoferol; y/o
- 30 - el contenido de dicho antioxidante es por lo menos 0.05 peso-%, basado en el peso total de la forma de dosificación; y/o
- la forma de dosificación farmacéutica está adaptada para administración oral una vez al día o dos veces al día; y/o

la forma de dosificación farmacéutica contiene una cubierta, de preferencia una película además el compuesto (A) farmacológicamente activo y polímero (C) la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención puede contener otros constituyentes, tales como excipientes farmacéuticos convencionales.

En una realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica contiene por lo menos una

40 cera natural, semi-sintética o sintética (D), para el propósito de la especificación también se le refiere como el "componente (D)". Ceras preferidas son aquellas con un punto de

ablandamiento de por lo menos 50° C, más preferible por lo menos 55°C, aún más preferible por lo menos 60°C, muy preferible por lo menos 65°C y en particular por lo menos 70°C

Cera de carnauba y cera de abejas son particularmente preferidas. La cera de carnauba es muy particularmente preferida. La cera de carnauba es una cera natural que se obtiene de las hojas de la palma carnauba y tiene un punto de ablandamiento de por lo menos 80°C cuando el componente cera se agrega adicionalmente, su cantidad es lo suficientemente alta de manera que las propiedades mecánicas deseadas de la forma de dosificación farmacéutica se logren.

Sustancias auxiliares (B), otro propósito de la especificación también es referido como "componente (B)," las cuales pueden estar contenidas en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención son aquellas sustancias auxiliares conocidas que son convencionales para la formulación de formas de dosificación farmacéutica sólidas.

Ejemplos de sustancias auxiliares (B) son plastificantes, (otro) materiales de matriz, antioxidantes y similares.

Plastificantes adecuados incluyen triacetina y glicol polietileno, de preferencia un glicol polietileno de bajo peso molecular (p.ej. macrogol 6000).

Materiales de matriz son sustancias auxiliares que influyen en la liberación de los compuestos activos, de preferencia hidrofóbico o hidrofílico, de preferencia polímeros hidrofílicos, muy particularmente preferible hidroxipropilmetilcelulosa, y/o antioxidantes.

Polímeros, particularmente preferible celulosa éteres, celulosa ésteres y/o resinas acrílicas están contenidas de preferencia como materiales hidrofílicos de matriz. Etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroximetilcelulosa, ácido poli(met)acrílico y/o los derivados de ellos, tal como los copolímeros, sales, amidas o ésteres de ellos son muy particularmente contenidos como materiales de matriz.

Antioxidantes adecuados son ácido ascórbico, butilhidroxianisol (BHA), butilhidroxitolueno (BHT), sales de ácido ascórbico, monotioglicerol, ácido fosforoso, vitamina C, vitamina E y los derivados de ellos, coniferil benzoato, ácido nordihidroguajarético, éster de ácido gallus, bisulfito de sodio, particularmente preferible butilhidroxitolueno o butilhidroxianisol y α -tocoferol. El antioxidante se usa de preferencia en cantidades de 0,01 a 10 peso-%, de preferencia de 0.03 a 5 peso-%, relativo al peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

Composiciones preferidas X_1 a X_4 de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención están resumidas en la tabla siguiente

peso-%	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄
componente (A)	26,5±25	26,5±20	26,5±15	26,5±13
polialquilenó óxido (p.ej. PEO)	46,5±25	46,5±17	46,5±12	46,5±10
celulosa éster o éter (p.ej. HPMC)	14±7	14±5	14±2,5	14±0,5
plastificante (p.ej. PEG)	12,5±10	12,5±7	12,5±5	12,5±3
antioxidante (p.ej. α-tocoferol)	0,125±0,12	0,125±0,1	0,125±0,05	0,125±0,03

La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención puede ser producida por diferentes procesos, los que se explican con más detalle a continuación; la presente invención también se refiere a formas de dosificación farmacéutica que son obtenibles por cualquiera de los procesos descritos a continuación:

En general, el proceso para la producción de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención de preferencia comprende los siguientes pasos:

- (a) la mezcla de los componentes (A), (C), opcionalmente (B) y/o (D);
- (b) opcionalmente el pre-formado de la mezcla obtenida en el paso (a), de preferencia aplicando calor y/o fuerza a la mezcla del paso (a), la cantidad de calor entregada de preferencia no debe ser suficiente para calentar el componente (C) sobre su punto de ablandamiento;
- (c) endurecer la mezcla aplicando calor y fuerza, siendo posible entregar el calor durante y/o antes de la aplicación de fuerza y siendo suficiente la cantidad de calor entregada al componente (C) por lo menos hasta su punto de ablandamiento;
- (d) opcionalmente granulando la mezcla endurecida;
- (e) opcionalmente modelando la forma de dosificación farmacéutica; y
- (f) opcionalmente suministrando una película que la cubra.

El calor se puede aplicar directamente o con la asistencia de ultrasonido. Se puede aplicar fuerza y/o la forma de dosificación farmacéutica se puede moldear por ejemplo por tableteado directo o con la asistencia de un dispositivo que lo fuerce hacia fuera, particularmente por un dispositivo equipado con dos tornillos que la fuercen hacia afuera (extrusor de doble tornillo) o por medio de una extrusora planetaria de engranajes.

El moldeado de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención es de particular importancia. La forma final de la forma de dosificación farmacéutica se puede dar ya sea durante el endurecimiento de la mezcla aplicando calor y fuerza (paso C) o en u paso siguiente (paso (e)). En ambos casos, la mezcla de todos los componentes de preferencia es

en el estado de flexibilidad, es decir. De preferencia el moldeado se realiza a una temperatura por lo menos sobre el punto de ablandamiento del componente (C).

- El moldeado se puede realizar, p.ej. por medio de una prensa de tabletas con un dado y un
 5 émbolo de forma apropiada. De preferencia, el émbolo es en forma de H de manera que la sección transversal de la forma de dosificación farmacéutica tome la forma de una H

Las siguientes variantes del proceso son particularmente preferidas:

10 Variante del proceso 1:

- En esta realización, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención se produce de preferencia sin usar un extrusor de preferencia mezclando los componentes (A),
 (C), opcionalmente (B) y/o (D) y opcionalmente después de la granulación, moldeando la
 15 mezcla resultante por aplicación de fuerza para dar la forma de dosificación farmacéutica con previa y/o simultánea exposición al calor.

Este calentamiento y aplicación de fuerza para la producción de la forma de dosificación farmacéutica ocurre sin usar el extrusor.

- 20 Los componentes (A), (C), opcionalmente (B) y/o (D) se mezclan en un mezclador conocido por la persona experta en la materia. El mezclador puede, por ejemplo, ser un mezclador de rodillo, mezclador de agitación, mezclador de alto corte, mezclador obligatorio.

- 25 La mezcla resultante de preferencia se moldea directamente en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención por aplicación de fuerza con anterior o simultánea exposición al calor. La mezcla puede, por ejemplo, ser formada en tabletas por tableteo directo. En el tableteo directo con exposición previa al calor, el material que será prensado
 30 se calienta inmediatamente antes del tableteo por lo menos a la temperatura en que se ablanda el componente (C), de preferencia a su temperatura de fusión, y después se prensa. En el caso del tableteo directo con aplicación simultánea de calor, la mezcla que será formada con prensa se calienta por lo menos al punto en que se ablanda el componente polimérico (C) con la asistencia de una herramienta para hacer tabletas, es decir el punzón
 35 de fondo, el punzón de tope y el dado y así se moldea en prensa.

- Este método también se puede ver como un método de incrustación y la forma de dosificación así obtenida se puede tomar como una forma de dosificación incrustada. Con respecto a esto, incrustación significa la solidificación del material cristalino, granular o polvo
 40 por la creciente unión de los cristales cuando se calientan apropiadamente. La unión puede tener lugar, p.ej., por difusión (reacción sólido / sólido). La estructura de incrustación se puede analizar por métodos conocidos en la materia, p.ej., por microscopio (electrónico)

como la forma de dosificación contiene varios componentes, el método de preferencia es el llamado "incrustación de fusión" donde uno de los componentes involucrados se derrite, moja y envuelve a los componentes de más alto punto de fusión. Cuando se enfrían los componentes derretidos se (re)solidifican. En una realización preferida, el componente (C) es el que se derrite mientras que los otros componentes no se derriten bajo las condiciones dadas. Sin embargo, los otros componentes pueden – pero no tienen que- disolverse por lo menos parcialmente en el componente (C) fundido.

Por tal proceso usar una herramienta de hacer tabletas con punzón de fondo, punzón de tope y dado, p.ej. una mezcla en polvo de todos los componentes se puede comprimir a una temperatura de p. ej. 80°C, la presión causada por la fuerza de p. ej. 2 kN o 4kN siendo mantenida por p. ej. 15 segundos

La mezcla resultante de los componentes (A), (C), opcionalmente (B) y/o (D) puede ser primero granulada y después, con exposición al calor anterior o simultánea, ser moldeada en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención por la aplicación de fuerza.

La granulación se puede realizar en granuladores conocidos por granulación húmeda o granulación fundida.

Cada uno de los pasos del proceso antes mencionados, en particular los pasos del calentamiento y la aplicación simultánea o siguiente de fuerza para la producción de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención ocurre sin usar un extrusor.

Variante del proceso 2:

En ésta variante del proceso, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención es producida por termoformado con la asistencia de un extrusor, de preferencia sin que encuentre ninguna decoloración consecuente observable del extruido.

Con el objeto de investigar la extensión de la decoloración causada por el termoformado, el color de la mezcla de los componentes iniciales en los que consiste la forma de dosificación farmacéutica se determina no agregando componentes que den color, tales como por ejemplo un pigmento colorante o un componente intrínsecamente coloreado (por ejemplo α -tocopherol). Esta composición es entonces termoformada de acuerdo con la invención, donde se detienen todos los procesos, pero sin una atmósfera de gas inerte. El color de la forma de dosificación producida de acuerdo con la invención de la composición de partida y de la forma de dosificación producida por medio de comparación está determinada. La determinación se realiza con la asistencia de "Libro de Color Munsell" de la Compañía de Color Munsell de Baltimore, Maryland, EEUU, edición 1966. si el color de la forma de dosificación farmacéutica termoformada de acuerdo con la invención tiene un color con la

identificación no. N 9,5, pero a lo más un color con la identificación no. 5Y 9/1, el termoformado se clasifica como "sin decoloración". Si la forma de dosificación farmacéutica tiene un color con la identificación no. 5Y 9/2 o mayor, como se determina en el Libro de Color Munsell, el termoformado se clasifica como "con decoloración".

5

Sorprendentemente, las formas de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención no muestran decoloración clasificada de acuerdo con la clasificación anterior, si el proceso de producción completo se realiza bajo una atmósfera de un gas inerte, de preferencia bajo una atmósfera de nitrógeno con la asistencia de un extrusor para termoformado.

10 Esta variante de acuerdo con la invención para la producción de formas de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención se caracteriza en que

z) los componentes (A), (C), opcionalmente (B) y/o (D) están mezclados,

15 y) la mezcla resultante se calienta por lo menos hasta el punto en que el componente (C) se ablanda y extruye a través del orificio de salida del extrusor por aplicación de fuerza.

20 x) el extruido aún plástico es granulado y moldeado en una forma de dosificación farmacéutica o

w) el extruido granulado y opcionalmente recalentado es moldeado en la forma de dosificación farmacéutica,

25 En que los pasos del proceso y) y x) y opcionalmente los pasos del proceso z) y w) se realizan bajo una atmósfera de gas inerte, de preferencia una atmósfera de nitrógeno.

La mezcla de los componentes de acuerdo con el paso z) del proceso también pueden ocurrir en el extrusor.

30

Los componentes (A), (C), opcionalmente (B) y/o (D) también se pueden mezclar en un mezclador conocido por la persona experta en la material. El mezclador puede ser, por ejemplo mezclador de rodillo, mezclador de agitación, mezclador de alto corte o mezclador obligatorio.

35

Antes de mezclar con los componentes restantes, el componente (C) y/o (D) se provee de preferencia con un antioxidante. Esto se puede hacer mezclando los dos componentes, (C) y el antioxidante, de preferencia disolviendo o suspendiendo el antioxidante en un solvente altamente volátil y mezclando homogéneamente esta solución o suspensión con el
40 componente (C) y el opcionalmente presente componente (D) y retirando el solvente por secado, de preferencia en una atmósfera de gas inerte.

La mezcla, preferiblemente molida, que se ha calentado en el extrusor por lo menos hasta el punto de ablandarse del componente (C) es expulsada desde el extrusor a través de un dado con por lo menos un orificio.

- 5 El proceso de acuerdo con la invención requiere del uso de extrusores adecuados, de preferencia extrusores de tornillo. Los extrusores que están equipados con dos tornillos (extrusores de tornillos gemelos) son particularmente preferidos.

- 10 La extrusión se realiza de preferencia de manera que la extensión del filamento a causa de la extrusión no sea más de 50%, es decir que cuando se use un dado con un agujero que tenga un diámetro de p. ej. 6 mm, el filamento extruido debería tener un diámetro de no más de 9 mm. Más preferible no más de 30% y en particular no más de 25 %. Con sorpresa se ha encontrado que si el material extruido en el extrusor es expuesto a estrés mecánico que exceda cierto límite, ocurre una expansión significativa del filamento con lo cual resultan irregularidades indeseables de las propiedades del filamento extruido, particularmente en sus
- 15 propiedades mecánicas.

De preferencia, la extrusión se realiza en ausencia de agua es decir, no se agrega agua. Pueden estar presentes trazas de agua (p. ej. Causadas por la humedad atmosférica).

- 20 El extrusor de preferencia comprende dos zonas de temperatura, con el calentamiento de la mezcla hasta el punto en que se ablanda el componente (C) que procede de la primera zona, que está hacia debajo de una zona de alimentación y opcionalmente zona de mezcla. El rendimiento de la mezcla es de preferencia de 2,0 kg a 8,0 kg/hora.

- 25 Después de calentar hasta el punto de ablandamiento del componente (C), la mezcla molida es transportada con la asistencia de tornillos, es más homogenizada, comprimida y compactada de manera que, inmediatamente antes de emerger desde el extrusor de dado, muestre una presión mínima de 5 bar, de preferencia por lo menos 7,5 bar, más preferible por lo menos 10 bar, aún más preferible por lo menos 12,5 bar, todavía más preferible por lo menos 15 bar, muy preferible por lo menos 17,5 bar y en particular por lo menos 20 bar, y es expulsado a través del dado como un filamento de filamentos extruidos, dependiendo del número de agujeros que tiene el dado.
- 30

- 35 En una realización preferida, la presión de la cabeza del dado está en el rango de desde 25 a 85 bar. La presión de la cabeza del dado se puede ajustar entre otros por geometría del dado, perfil de temperatura y velocidad de extrusión.

- 40 La geometría del dado o geometría de los agujeros se elige libremente. El dado o los agujeros pueden mostrar en concordancia una sección transversal redonda, oblonga u oval, en que la sección redonda de preferencia tiene un diámetro de 0,1 mm a 15 mm y la sección transversal oblonga tiene una extensión en sentido longitudinal máxima de 10 mm. De preferencia, el dado o los agujeros tienen una sección transversal redonda. La cubierta del

extrusor usado de acuerdo con la invención puede ser calentada o enfriada. El control de temperatura correspondiente, es decir calentado o enfriado, se arregla de manera que la mezcla que es extruída muestre por lo menos una temperatura promedio (temperatura del producto) correspondiente a la temperatura en que se ablanda el componente (C) y no sube sobre la temperatura a la cual el compuesto (A) farmacológicamente activo que será procesado pueda ser dañado. de preferencia, la temperatura de la mezcla que será extruída se ajusta bajo 180°C, de preferencia bajo 150 °C, pero por lo menos a la temperatura en que se ablanda el componente (C). Temperaturas típicas de extrusión son 120 °C y 130 °C.

- 10 En una realización preferida, el torque de extrusión se puede ajustar entre otros por geometría del dado, el perfil de temperatura y la velocidad de extrusión.

Después de extruír la mezcla molida y el enfriamiento opcional del filamento extruído o filamentos extruídos, los extruídos de preferencia son granulados. Esta granulación de preferencia puede ser realizada cortando los extruídos por medio de cuchillos giratorios rotatorios, cortadores por chorro de agua, alambres, o con la asistencia de cortadores láser.

- 15 Una atmósfera de gas inerte no es necesaria para almacenaje intermedio o final del extruído granulado o de la forma final de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención.

El extruído granulado puede ser peletizado con métodos convencionales o formado con prensa en tabletas con el objeto de dar la forma final a la forma de dosificación farmacéutica. Sin embargo, también es posible no granular los filamentos extruídos y, con la asistencia de contra – rotación de los rodillos de la calandria que tienen muescas opuestas en su manga exterior, para moldearlos en la figura final, de preferencia una tableta, y para granular estos por métodos convencionales.

- 20 El extruído opcionalmente granulado podría no formarse inmediatamente en la figura final, sino que, en vez, ser enfriado para almacenaje, después de un período de almacenaje, en una atmósfera de gas inerte, de preferencia una atmósfera de nitrógeno, debería proporcionarse y debe ser mantenida durante el calentamiento del extruído almacenado hasta su flexibilización y modelado definitivo para dar la forma definitiva a la forma de dosificación farmacéutica.

- 35 La aplicación de fuerza en el extrusor sobre la por lo menos flexibilizada mezcla se ajusta controlando la velocidad de rotación del dispositivo transportador en el extrusor y la geometría de él y dimensionando el agujero de salida de tal manera que la presión necesaria para extruír la mezcla flexibilizada se realice en el extrusor, de preferencia inmediatamente antes de la extrusión. Los parámetros de extrusión los cuales, para cada composición particular, son necesarios para dar origen a una forma de dosificación farmacéutica con

resistencia a la compresión de por lo menos 400 N, de preferencia por lo menos 500N, puede ser establecida por una simple prueba preliminar.

- Por ejemplo, la extrusión se puede realizar por medio de extrusor de tornillos gemelos tipo
- 5 Micro 27 GL 40 (Leistritz, Nürnberg, Alemania), diámetro del tornillo 27 mm. Se pueden usar tornillos que tienen extremos excéntricos. Se puede usar un dado que se puede calentar con un agujero redondo con un diámetro de 3 mm. el proceso de extrusión completo debería realizarse bajo una atmósfera de nitrógeno. Los parámetros de extrusión se pueden ajustar p. ej. a los siguientes valores: velocidad de rotación de los tornillos: 100 Upm; promedio de
- 10 entrega: 4 Kg/h; temperatura del producto: 125 °C; y temperatura de la envoltura: 120 °C

Variante del proceso 2:

- En ésta variante del proceso para la producción de la forma de dosificación farmacéutica de
- 15 acuerdo con la invención se aplica energía a los componentes de los componentes por medio de ultrasonido.

- Primero de todo se produce una mezcla homogénea de por lo menos el componente (A) y el componente (C) (=unión). Otras sustancias auxiliares, tales como por ejemplo rellenos,
- 20 flexibilizantes, agentes de deslizamiento o tintaciones, también se pueden incorporar en ésta mezcla. Es preferible usar un glicol polietileno de bajo peso molecular

- La mezcla puede ser realizada con la asistencia de mezcladores convencionales. Ejemplos de mezcladores adecuados son los mezcladores de rodillo, los que también son conocidos
- 25 como revolvedores, mezcladores de tambor o rotatorios, mezcladores automáticos de contenedores, mezcladores de barril (mezcladores de tambor hoop o mezclador de revolución) o mezcladores de agitación, mezcladores de tijera, mezcladores obligatorios, arado mezclador de polvo, amasadores Z, amasadores sigma, mezcladores de fluidos o mezcladores de alta intensidad.

- 30 La selección de los mezcladores adecuados está determinada entre otros por la fluidez y cohesividad del material que será mezclado.

- Entonces la mezcla es sometida al modelaje. la mezcla de preferencia es moldeada durante
- 35 o después del ultrasonido, de preferencia por compactación.

Es particularmente preferido durante el ultrasonido en que hay un contacto directo entre la mezcla y el sonotrodo del dispositivo de ultrasonido.

- 40 Una frecuencia de 1 kHz a 2 MHz, de preferencia de 15 a 40 kHz, se debería mantener durante la exposición al ultrasonido. La exposición al ultrasonido debería realizarse hasta

conseguir ablandar el polímero (C) esto se consigue de preferencia dentro de pocos segundos, particularmente dentro de 0,1 a 5 segundos, de preferencia 0,5 a 3 segundos.

5 El ultra sonido y la aplicación de fuerza aseguran una transferencia uniforme de energía, logrando así una rápida incrustación de la mezcla. De ésta manera, las formas de dosificación farmacéutica que se obtienen tienen una resistencia a la compresión de por lo menos 400 N, de preferencia por lo menos 500 N y entonces no puede ser pulverizada.

10 Antes que se realice el moldeado, la mezcla puede ser granulada antes de la operación de mezclado, después de lo cual los gránulos resultantes son moldeados en la forma de dosificación farmacéutica con ultrasonido y aplicación de fuerza

15 La granulación se puede realizar en maquinaria y aparatos conocidos por la persona experta en la material.

Si la granulación se realiza como granulación húmeda, agua o soluciones acuosas, tales como por ejemplo etanol/agua o isopropano/agua, pueden ser usados como líquido de granulación.

20 La mezcla o los gránulos producidos de allí también pueden ser sometidos a extrusión fundida para después ser moldeada, donde la mezcla se convierte en fundida por ultrasonido y exposición a fuerza y luego es extruída a través de un dado. Los filamentos o filamento obtenidos de ésta manera pueden ser granulados al largo deseado usando aparatos conocidos. Los artículos granulados formados de ésta manera pueden después
25 opcionalmente ser convertidos en la figura final con la aplicación de ultrasonido y fuerza.

El moldeado final para dar la forma de dosificación farmacéutica de preferencia ocurre con aplicación de fuerza en moldes apropiados.

30 Los artículos formados antes descritos también se pueden producir con un proceso de calandrado flexibilizando inicialmente la mezcla o los gránulos producidos de ahí por medio de ultrasonido y aplicación de fuerza y realizando extrusión a través de un dado apropiado. Estos extruídos son entonces moldeados a su forma final entre dos rodillos contra rotatorios moldeadores, de preferencia con aplicación de fuerza.

35 Como ya se ha mencionado, el moldeado para dar la forma de dosificación farmacéutica usando una mezcla que comprende un compuesto (A) fisiológicamente activo y un polímero (C) ocurre de preferencia en forma de polvo por compresión directa con aplicación de fuerza, donde la aplicación de ultrasonido a ésta mezcla es proporcionado antes o durante la
40 aplicación de fuerza. La fuerza es a lo más la fuerza que se usa convencionalmente para moldear formas de dosificación farmacéutica, tal como tabletas, o para formar gránulos por prensado a la correspondiente forma final.

Las tabletas producidas de acuerdo con la invención también pueden ser tabletas multicapa.

- 5 En tabletas de múltiples capas, por lo menos la capa que contiene el compuesto (A) farmacológicamente activo debería ser sometido a ultrasonido y a fuerza.

La correspondiente aplicación necesaria de fuerza también se debe aplicar a la mezcla con la asistencia de un rodillo extrusor o rodillo de calandrado. El moldeado de la forma de
10 dosificación farmacéutica de preferencia procede por moldeado por prensado directo de una mezcla pulverulenta de los componentes de la forma de dosificación farmacéutica o los gránulos correspondientes formados de ellos, donde el ultrasonido de preferencia ocurre durante o antes del proceso de moldeado. Tal exposición continúa hasta que el polímero (C) se ablanda, lo que convencionalmente se logra en menos de 1 segundo hasta a lo más 5
15 segundos.

Una prensa adecuada es p. ej. una Branson WPS, 94-003-A, neumática (Branson Ultraschall, Dietzenbach, Alemania) que tiene una superficie de presión plana. Un generador adecuado (2000 W) es p. ej. un Branson PG-220A, 94-001-A análogo (Branson Ultraschall) con un
20 sonotrodo que tiene un diámetro de 12 mm. Se puede usar un dado que tenga un diámetro de 12 mm, estando formado el fondo del dado por un punzón de fondo que tiene una superficie de prensa plana y un diámetro de 12 mm. Parámetros adecuados para la flexibilización son frecuencia 20 kHz; amplitud: 50%; fuerza: 250 N, el efecto del ultrasonido y la fuerza por medio del sonotrodo se puede mantener por ejemplo 0,5 segundos, y de
25 preferencia ambos efectos tienen lugar simultáneamente.

Variante del proceso 4:

En ésta variante del proceso para la producción de la forma de dosificación farmacéutica de
30 acuerdo con la invención, los componentes (A), (C), opcionalmente (B), tales como antioxidantes, flexibilizantes y/o sustancias auxiliares de liberación retardada, y opcionalmente componente (D), son procesados con la asistencia de un extrusor de engranaje planetario para dar la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención.

35

Los extrusores de rodillos planetarios son conocidos y descritos entre otros en detalle en Handbuch der Kunststoff-Extrusionstechnik I (1989) "Grundlagen" en el Capítulo 1,2 "Klassifizierung von Extrudern", páginas 4 a 6, la correspondiente descripción aquí se introduce con preferencia y es considerada como parte del descubrimiento.

40

La mezcla se transporta a la zona de alimentación del extrusor de rodillo planetario. Al calentar por lo menos hasta el punto de reblandecimiento del componente (C), la mezcla se

derrite y la mezcla derretida se transporta a la zona del eje central, es decir, la zona de extrusión, por la interacción del eje central 3 y ejes planetarios 4 , más homogenizada, comprimida o compactada y extruida a través del dado 9 como un filamento extruido o filamentos extruidos, dependiendo del número de agujeros que tenga el dado. La geometría del dado o la geometría de los agujeros se puede seleccionar libremente. Así el dado o los agujeros pueden exhibir una sección transversal redondas, oblonga u oval, en que la sección transversal redonda de preferencia tiene un diámetro de 0,1 mm a 15 mm y la sección transversal oblonga, de preferencia tiene un máximo de extensión en sentido longitudinal de 21 mm de largo y una extensión en sentido transversal de 10 mm. El dado de extrusión también puede adoptar la forma de una ranura. De preferencia, los dados o los agujeros tienen una sección transversal redonda, ovalada u oblonga. Ambos la cubierta 6 de la extrusora de engranaje planetario utilizado según la invención y el eje central pueden ser calentados o enfriados. El correspondiente control de temperatura, es decir, calentado o enfriado se arregla de manera que la mezcla que es extruida tenga una temperatura promedio correspondiente a la temperatura de ablandamiento del componente (C) y no se eleva por encima de una temperatura a la cual el componente (A) al ser procesado pueda ser dañado. De preferencia, la temperatura de la mezcla que es extruida se ajusta por debajo de 180 ° C, preferiblemente por debajo de 150 ° C, pero por lo menos a la temperatura de ablandamiento del componente (C).

Después de la extrusión de la mezcla fundida y enfriamiento opcional del filamento extruido o filamentos extruidos, los extrudidos son granulados. Esta granulación de preferencia puede ser llevada a cabo cortando los extruidos por medio de cuchillos giratorios o rotatorios, cortadores por chorro de agua, alambres, cuchillos o con la ayuda de los cortadores de láser.

Opcionalmente después de un nuevo enfriamiento de los productos extruidos granulados, que preferentemente se presentan en forma de discos, son opcionalmente re-moldeados en la forma final de la forma de dosificación farmacéutica, donde ellos pueden ser nuevamente expuestos al calor si es necesario.

El moldeado, por ejemplo en forma de tabletas puede ocurrir en que el extruido plástico es moldeado con una prensa con la ayuda de dos rodillos contra rotatorias de preferencia con muescas opuestas para la plasticidad en la manga del rodillo, la construcción de tales muescas determina la forma de tabletas.

Sin embargo, también es posible formar las tabletas a partir de los extruidos granulados en cada caso con la ayuda de un dado calentado y por lo menos un punzón moldeador.

Con este fin, los gránulos cilíndricos obtenidos después de la granulación del filamento extruido pueden ser preferentemente usados. Aparte de ser formados con prensa en forma de tabletas, estos gránulos o demás formas multiparticuladas obtenidas, tal como pellets o esferoides, también pueden ser envasados en cápsulas para ser utilizado como una forma de dosificación farmacéuticas producidas de acuerdo con la invención.

En una realización preferida adicional, los filamentos extruídos se extruyen a través de una variedad de agujeros en el dado de extrusión puede, después de enfriarlos opcionalmente, juntarse o entrelazándose o envolviéndose en la forma de una cuerda para producir un
 5 filamento más grueso que los filamentos individuales extruídos. Este filamento puede opcionalmente ser mas procesado por ataque con solventes con un solvente adecuado o calentando hasta el punto de ablandamiento del polímero y, opcionalmente, eliminando el solvente de acuerdo con la granulación establecida anteriormente y la configuración de un filamento individual.

10

Si es necesario, la extrusora de engranaje planetario utilizada puede comprender no sólo una zona de extrusión, sino también al menos una zona más, de modo que la mezcla que se extruirá opcionalmente también puede ser desgasificada.

15 El proceso según la invención, puede realizarse de forma discontinua o continua, de preferencia de forma continua.

Un extrusor adecuado, por ejemplo, es un extrusor de engranajes planetarios de tipo BCG 10 (LBB Bohle, Ennigerloh, Alemania) con cuatro ejes planetarios y un dado de extrusión con agujeros de un diámetro de 8 mm. Una dosificación gravimétrica de 3,0 kg / h es adecuada. La extrusión se puede realizar, por ejemplo, a una velocidad de rotación de 28,6 PMP y una temperatura del producto de alrededor de 88 ° C.

25 Variante del Proceso 5:

Esta variante para una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, se realiza procesando por lo menos los componentes (A), (C), opcionalmente (B) tales como antioxidantes, flexibilizantes y/o sustancias auxiliares de liberación retardada, y
 30 opcionalmente el componente (D), agregando un solvente para el componente (C), es decir para el polímero o polímeros (C), para obtener la forma de dosificación farmacéutica.

Con este fin los componentes (A) (C) , opcionalmente (B) y/o (D) se mezclan y, después de agregar el solvente y opcionalmente después de la granulación, la mezcla de la formulación
 35 resultante es moldeada para la dar la forma de dosificación farmacéutica. Los componentes (A), (C), opcionalmente (B) y/o (D) se mezclan en un mezclador conocido por la persona experimentada en la materia. El mezclador puede ser, por ejemplo, un mezclador de rodillo, un mezclador de vibración, un mezclador de tijera o mezclador de obligación.

40 El solvente para el polímero (C) es agregado por lo menos en tales cantidades que la mezcla de formulación sea uniformemente humedecida.

Los solventes que son adecuados para el polímero (C) son de preferencia solventes acuosos, tales como agua, mezclas de aguas y alcoholes alifáticos, de preferencia alcoholes C_1 a, ésteres, éteres, hidrocarburos, particularmente preferible agua destilada, alcoholes de cadena corta, tales como metanol, etanol, isopropanol, butanol o soluciones acuosas de alcohol.

El solvente de preferencia se agrega con agitación. La composición uniformemente humedecida entonces se seca. El secado de preferencia se hace con exposición al calor a temperaturas a las cuales es posible descartar cualquier decoloración de la composición.

10 Esta temperatura se puede establecer por un simple testeó preliminar.

Antes o después del secado, la composición se puede dividir en subporciones las cuales de preferencia en cada caso corresponden a la masa de una unidad de la forma de dosificación farmacéutica. Las correspondientes porciones secas son entonces moldeadas para dar la

15 forma de dosificación farmacéutica.

Esto se logra de preferencia usando prensas de tabletas.

La mezcla de la formulación también puede ser humedecida de tal manera que, antes de

20 agregar el solvente, la mezcla de formulación es dividida, de preferencia en moldes, en subporciones, se dispersa en un dispersante líquido revolviéndolo y entonces se agrega el solvente. El componente (C) no es soluble en el dispersante, el cual debe ser miscible con el solvente.

25 Dispersantes adecuados de preferencia son solventes hidrofílicos, tales como alcoholes alifáticos, cetonas, ésteres. De preferencia se usan alcoholes de cadena corta.

Alternativamente, la mezcla de la formulación también puede ser humedecida de tal manera que el solvente es incorporado en la mezcla de formulación como una espuma. Tal espuma

30 del solvente de preferencia es producida por la asistencia de un mezclador de alta velocidad, agregando de preferencia estabilizadores convencionales de espuma. Estabilizadores adecuados son, por ejemplo, polímeros hidrofílicos tal como por ejemplo hidroxipropilmetil celulosa.

35 La espuma también es incorporada de preferencia en la mezcla de formulación revolviendo, obteniéndose una composición granulada muy preferible.

Antes o después de ser dividido en subporciones, las que de preferencia corresponden a la masa de una unidad de la forma de dosificación farmacéutica, la composición granulada es

40 secada y después moldeada en la forma de dosificación farmacéutica. El secado y moldeado de preferencia pueden ocurrir como se describió antes. El proceso de acuerdo con la

invención también se puede realizar de tal forma que el solvente es agregado a la mezcla de formulación en tal cantidad que se obtiene una pasta moldeable.

Antes o después del secado, que puede ocurrir como se explicó antes, dicha pasta puede ser dividida en subporciones y las porciones secas, después de otra división en cada caso en una porción correspondiente a la masa de una unidad de la forma de dosificación farmacéutica, son moldeadas o convertidas para dar la forma de dosificación farmacéutica.

Aquí es posible formar las subporciones en la forma de filamentos, los que pueden ser producidos con la asistencia de una malla o un formador de filamentos. Los filamentos secos de preferencia son granulados o moldeados para dar la forma de dosificación farmacéutica. Este moldeado de preferencia se hace con la asistencia de una prensa de tabletas, usando rodillos moldeadores o cinturones moldeadores equipados con rodillos.

También es posible convertir la pasta en una estructura plana y estampar la forma de dosificación farmacéutica en ella una vez que se ha secado.

La pasta es procesada ventajosamente con un extrusor, en que, dependiendo de la configuración de la extrusión, se producen filamentos o artículos de estructuras planas, las que son granuladas picando, cortando o estampando. Las subporciones granuladas pueden ser moldeadas, formadas o estampadas como se describió anteriormente para dar la forma de dosificación farmacéutica. Aparatos correspondientes son conocidos por la persona experimentada en la material.

El proceso de acuerdo con la invención aquí se puede realizar continuamente o discontinuamente.

También es posible agregar solventes a la mezcla de formulación en tal cantidad que por lo menos el polímero componente (C) sea disuelto. Tal solución o dispersión-suspensión se convierte de preferencia en una estructura plana, un extrusor con un dado plano se usa de preferencia o la solución es colocada en un soporte plano.

Como se ha establecido antes, después del secado, las formas de dosificación farmacéuticas se pueden obtener de las estructuras planas por estampados o calandrado. También es posible, como se estableció antes, convertir la solución en filamentos y granular estos, de preferencia después que estos se han secado, y moldearlos para dar la forma de dosificación farmacéutica.

Alternativamente, la solución también puede ser dividida en porciones tales que después de secarse, cada una de ellas corresponde a la masa de una unidad de la forma de dosificación farmacéutica, con moldes que ya corresponden a la forma de la unidad de la forma de la dosificación farmacéutica usada de preferencia para este propósito.

Si la solución se divide en las porciones deseadas, las porciones pueden, después de secarse, opcionalmente combinarse de nuevo y ser moldeadas para formar la forma de dosificación farmacéutica, siendo envasadas por ejemplo en una cápsula o prensadas para formar una tableta.

Las mezclas de formulación combinadas con solvente son procesadas de preferencia a temperaturas de 20 °C a 40 °C, en que, aparte de remover el solvente durante el secado para retirar el solvente y el dispersante opcionalmente presente, no se usan temperaturas más altas. La temperatura de secado debe ser seleccionada bajo la temperatura de descomposición de los componentes. Después de moldear para dar la forma de dosificación farmacéutica, un secado posterior correspondiente al secado antes descrito se puede realizar opcionalmente.

Combinaciones de los pasos de procesos individuales de las variantes de los procesos anteriores, también son posibles con el objeto de producir la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención.

Variantes de los procesos 2 y 4 como se describió antes implican la extrusión de una composición que comprende los componentes (A), (C), opcionalmente (B) y/o (D). De preferencia, la extrusión se realiza por medio de extrusores de tornillos gemelos o extrusores de engranaje planetario, siendo particularmente preferidos los extrusores de tornillos gemelos.

El proceso para la preparación de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, se realiza de preferencia continuamente. De preferencia el proceso implica la extrusión de una mezcla homogénea de componentes (A), (C), opcionalmente (B) y/o (D). Es particularmente ventajoso si el intermediario obtenido, p.ej: el filamento obtenido por extrusión, muestra propiedades uniformes, particularmente deseables son densidad uniforme, distribución uniforme del compuesto activo, propiedades mecánicas uniformes, porosidad uniforme, apariencia de la superficie uniforme etc. Solo bajo estas circunstancias la uniformidad de las propiedades farmacológicas, tal como la estabilidad del perfil de liberación, puede ser asegurada y la cantidad de rechazos se puede mantener baja.

De preferencia, el proceso de acuerdo con la presente invención se puede realizar con menos de 25% de rechazo, más preferible menos de 20%, muy preferible menos de 15% y en particular menos de 10% de rechazos, donde el criterio para el rechazo son los estándares de FDA con respecto a la intervariabilidad del contenido del componente (A), su perfil de liberación y/o la densidad de la forma de dosificación farmacéutica cuando se comparan dos formas de dosificación farmacéutica, tomadas de preferencia desde la misma producción.

Se ha encontrado con sorpresa que las propiedades anteriores se pueden obtener por medio de extrusores de tornillo gemelo y extrusores de engranaje planetario, siendo particularmente preferidos los extrusores de tornillo gemelo.

5 Además, se ha encontrado con sorpresa que los extruidos que muestran una morfología ventajosa se obtienen por medio de extrusores de engranaje planetario y extrusores de tornillos gemelos. Se ha encontrado que bajo condiciones adecuadas el extruido está rodeado por una concha que se puede llamar "piel de extrusión". Dicha "piel de extrusión" se puede ver como una estructura en forma de cuello o tubular formando una sección

10 circunferencial del extruido por su eje longitudinal de extrusión de manera que la superficie externa de dicha estructura en forma de cuello o tubular forma la concha cerrada del extruido. Usualmente, solo las caras frontales del extruido no están cubiertas por dicha "piel de extrusión".

15 La piel de extrusión rodea al núcleo del extruido en un arreglo en forma de cuello o tubular y de preferencia está conectado a él sin un adherente. La piel de extrusión difiere de dicho núcleo en su morfología. Generalmente, la piel de extrusión es visible a simple vista en la sección transversal del extruido, opcionalmente por medio de un microscopio, ya que debido a la diferente morfología del material que forma la piel de extrusión y el material que forma el

20 núcleo, las propiedades ópticas también difieren. Parece que durante la extrusión el material que forma la piel de extrusión está expuesto a condiciones mecánicas y térmicas diferentes de las condiciones del núcleo a que está expuesto el núcleo del extruido. En consecuencia, una morfología heterogénea del extruido estándar es obtenida, la cual por ejemplo asume simetría radial cuando se usa un dado de extrusión que tiene una forma circular. El material

25 que forma la piel de extrusión y el material que forma el núcleo son generalmente distinguidos por su morfología, de preferencia, sin embargo, no por su composición, particularmente no por el contenido relativo de componentes (A) (C), opcionalmente (B) y/o (D).

30 Generalmente la piel de extrusión cubre la concha entera del extruido como un cuello de una pieza independientemente de la geometría que se haya usado para el dado de extrusión. Por lo tanto, el extruido puede asumir secciones transversales circulares, elípticas u otras.

La piel de extrusión se caracteriza de preferencia por un grosor unitario. De preferencia, el

35 grosor de la piel de extrusión está dentro del rango desde 0,1 a 4,0 mm, más preferible 0,15 a 3,5 mm, aún más preferible 0,2 a 3,0 mm, muy preferible 0,2 a 2,5 mm y en particular 0,2 a 2,0 mm. En una realización preferida el grosor de la piel de extrusión sobre la suma de los dos lados opuestos alcanza a 0,5 hasta 50%, más preferible 1,0 a 40%, aún más preferible 1,5 a 35%, muy preferible 2,0 a 30% y en particular 2,5 a 25% de diámetro del extruido.

40 Cuando las formas de dosificación farmacéuticas de acuerdo con la invención son preparadas por medio de procesos de extrusión que llevan a intermediarios que tiene una

piel de extrusión como se describió antes, las formas de dosificación farmacéuticas obtenidas de ahí de preferencia también se caracterizan por una morfología particular

En una realización preferida esas regiones, las que han formado la piel de extrusión en el extruido intermediario, aun son visibles a simple vista, opcionalmente por medio de un microscopio, en la sección transversal de la forma de dosificación farmacéutica. Esto es por que generalmente por procesos posteriores del extruido, particularmente por granulación y/o moldeado, la naturaleza diferente y por lo tanto también las propiedades ópticas diferentes del material que forma la piel de extrusión y el material que forma el núcleo son mantenidas.

En lo siguiente, ese dominio de la forma de dosificación farmacéutica el cual ha emergido desde la piel de extrusión en el curso de otro procesamiento del extruido intermedio, será llamado como "dominio de la piel".

De preferencia, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, comprende un dominio de piel y un núcleo localizado ahí. De preferencia, el dominio de piel está conectado con el núcleo sin adherente. De preferencia el dominio de piel lo mismo que el núcleo tienen sustancialmente la misma composición química, es decir sustancialmente el mismo contenido relativo de componentes (A), (C), opcionalmente (B) y/o (D). El material que forma el dominio de piel tiene una morfología que difiere del material que forma el núcleo. Generalmente, esta morfología diferente también se expresa en términos de diferentes propiedades ópticas, de manera que el dominio de piel y el núcleo son visibles a simple vista en la sección transversal de la forma de dosificación farmacéutica.

En el caso de que la forma de dosificación farmacéutica ha sido recubierta por ejemplo por una película, el dominio de piel se localiza entre la película y el núcleo.

Ya que la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención se puede obtener de diferentes maneras desde el extruido que contiene la piel de extrusión (intermedio), el dominio de piel puede tener diferentes disposiciones y extensiones dentro de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención. Todos los arreglos tienen en común, sin embargo, que el dominio de piel cubre parcialmente la superficie del núcleo, pero generalmente no su superficie entera. De preferencia, dos superficies opuestas del núcleo no están, o por lo menos no completamente cubiertas por el dominio de piel. En otras palabras, de preferencia el dominio de piel tiene dos aberturas / espacios en lados opuestos.

El grosor del dominio de piel puede ser uniforme. También es posible, sin embargo, que en el curso del proceso, es decir, debido al moldeado subsiguiente (p.ej: moldeado por prensa) del extruido, varias secciones de la piel de extrusión son expandidas o comprimidas diferentemente llevando por lo tanto a una variación del grosor del dominio de piel dentro de la forma de dosificación farmacéutica.

De preferencia el grosor del dominio de piel está dentro del rango desde 0,1 a 4,0 mm, más preferible 0,15 a 3,5 mm, aun más preferible 0,2 a 3,0 mm, muy preferible 0,2 a 2,5 mm y en particular 0,2 a 2,0 mm.

- 5 El proceso de acuerdo con la invención de preferencia implica la extrusión de una mezcla de componentes (A), (C), opcionalmente (E) y/o (D), de preferencia por medio de un extrusor de engranaje planetario o extrusor de tornillos gemelos. Después de la extrusión el extruido de preferencia es granulado, moldeado y opcionalmente recubierto con el objeto de obtener la forma de dosificación farmacéutica final.

10

En una realización preferida del proceso de acuerdo a la invención, el moldeado se realiza en el estado de plasticidad de la mezcla de componentes (A), (C), opcionalmente (E) y/o (D). Se ha encontrado sorprendentemente que la exclusión de ciertos polímeros (C), óxidos de polietileno en particular de alto peso molecular, producen intermediarios que exhiben algún tipo de defecto de memoria: cuando los extruidos granulados son moldeados a temperatura ambiente, por ejemplo formados por prensa, las formas de dosificación farmacéuticas que se obtienen tiende a recuperar su forma exterior original en el almacenaje bajo condiciones de almacenaje estresadas, es decir ellas vuelven a la forma que tenían antes del moldeado.

15

- 20 La figura de la forma de dosificación farmacéutica bajo condiciones estresadas de almacenaje, por ejemplo a 40 °C / 75% RH, puede también ser inestable por otras razones.

Dicho efecto de memoria deteriora significativamente la estabilidad de almacenaje de la forma de dosificación farmacéutica, ya que por recuperar su forma exterior se cambian varias propiedades de la forma de dosificación farmacéutica. Lo mismo se aplica a cualquier cambio de la forma externa debido a otras razones.

25

Se ha encontrado que, por ejemplo, dependiendo de las condiciones de exclusión puede ocurrir una expansión significativa del filamento resultando por lo tanto en un aumento del volumen del extruido, es decir, una disminución de su densidad. Dicha expansión puede ser compensada por un prensado subsiguientemente del extruido granulado a una presión suficiente, ya que bajo estas condiciones de expansión el material se puede revertir.

30

Sin embargo, si el moldeado por presión se ha realizado a temperatura ambiente, el efecto de memoria del extruido comprimido causará que se hinche y se expanda en el almacenaje aumentando con esto significativamente el volumen de la forma de dosificación farmacéutica.

35

Se ha encontrado con sorpresa que tal efecto de memoria se puede suprimir si el moldeado del extruido granulado se realiza a una temperatura aumentada, es decir en el estado de plasticidad de la mezcla de componentes (A), (C), opcionalmente (E) y/o (D). De preferencia el moldeado es preformado a una presión de por lo menos 1 kN, más preferible en el rango desde 2 kN a 50 kN, por ejemplo por medio de una prensa de tabletas. De preferencia, el moldeado

40

se realiza a una temperatura que de preferencia es de cerca de 40 °C, más preferible aun 30 °C y en particular cerca de 25°C bajo el rango de fusión de la mezcla de componentes (A), (C), opcionalmente (B) y/o (D). El rango de fusión de una mezcla dada puede ser determinado por métodos convencionales, de preferencia por DSC (p.ej: con un modelo

5 DSC 2920 (TA Instrumentos, New Castle) y nitrógeno ultra altamente puro como gas purificador a una velocidad de flujo de 150 ml/min; un peso de muestra aproximado de 10-20 mg, sellado en un recipiente de aluminio no hermético; velocidad de cambio de temperatura 10 °C/min).

10 En una realización preferida la figura externa de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, no cambia sustancialmente cuando es almacenada por lo menos 12 horas, de preferencia por lo menos 24 horas, a 40 °C y 75% RH, de preferencia en un contenedor abierto.

15 En una realización preferida el volumen de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención aumenta por no más de 20% o 17.5%, más preferible no más de 15% o 12.5%, aun más preferible no más de 10% o 7.5%, muy preferible no más de 6.0%, 5.0% o 4.0% y en particular no más de 3.0%, 2.0% o 1.0% cuando es almacenado por lo menos 12 h, preferiblemente por lo menos 24 h. a una temperatura de 20 °C bajo el rango de fusión de

20 la mezcla de componentes (A), (C), opcionalmente (B) y/o (D), opcionalmente a una temperatura de 40 °C y 75% RH.

Otro aspecto de la invención se refiere a un envase que contiene a la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención y a un purificador de oxígeno. Envases adecuados

25 incluyen ampollas y botellas, tales como botellas de vidrios o botellas hechas de polímeros termoplásticos.

Los purificadores de oxígeno y la aplicación de ellos en un envase farmacéutico, son conocidos por la persona experimentada en la materia. En una realización preferida el

30 purificador de oxígeno se selecciona desde el grupo que consiste de polímeros orgánicos oxidables de metal catalizado y antioxidantes. Se ha encontrado con sorpresa que la estabilidad al almacenaje de la forma de dosificación farmacéutica puede ser aumentada cuando se mantiene bajo el contenido de oxígeno de la atmósfera dentro del envase. Los métodos para envasar formas de dosificación farmacéuticas y la aplicación de purificadores

35 de oxígeno adecuados son conocidos por la persona experimentada en la materia. Con respecto a esto se puede referir a p.ej: D.A. Dean, Tecnología de Embalaje farmacéutico, Taylor & Francis, 1ra Ed.; F.A. Paine et al., Embalaje Farmacéutico y productos para el cuidado de la Salud, Springer, 1ra Ed.; y O.G. Piringer et al., Embalaje Plástico; Interacciones con Alimentos y productos Farmacéuticos, Wiley-VCH, 2da Ed.

40

La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, es adecuada para evitar varios malos usos, particularmente

- mal uso accidental (p.ej: sin intención);
- mal uso recreacional, y
- mal uso en la experiencia con drogas.

5 Otro aspecto de la invención se refiere a un opioide para la fabricación de la forma de dosificación farmacéutica como es descrita antes para el tratamiento del dolor.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de una forma de dosificación farmacéutica como se ha descrito anteriormente para evitar u obstaculizar el abuso del compuesto (A) farmacológicamente activo contenido en ella.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de una forma de dosificación farmacéutica como se ha descrito anteriormente para evitar u obstaculizar la sobredosis no intencional del compuesto (A) farmacológicamente activo contenido en ella.

15 Con respecto a esto la invención también se refiere al uso de un compuesto (A) farmacológicamente activo como se describió anteriormente y/o un polímero sintético o natural (C) como se describió anteriormente para la fabricación de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención para la profilaxis y/o el tratamiento de un desorden, previniendo por lo tanto una sobredosis del componente (A) farmacológicamente activo, particularmente debido a la trituración de la forma de dosificación farmacéutica por acción mecánica.

Además, la invención se refiere a un método para la profilaxis y/o el tratamiento de un desorden que comprende la administración de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, previniendo así la sobredosis del compuesto (A) farmacológicamente activo, particularmente debido a la trituración de la forma de dosificación farmacéutica por acción mecánica. De preferencia, la acción mecánica se selecciona desde el grupo que consiste de masticar, moler en un mortero, golpear, y usar aparatos para pulverizar formas de dosificación farmacéutica convencionales.

Realizaciones preferidas de (real-1) a (real-31)

real-1. Una forma de dosificación farmacéutica de preferencia una tableta, que comprende por lo menos un ingrediente farmacéuticamente activo (compuesto farmacológicamente activo), y que 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, donde el lado frontal y/o el lado posterior comprende un área basal y en que el lado frontal y/o el lado posterior comprenden por lo menos una protuberancia que se extiende sobre dichas áreas basales, estando presente dicho abultamiento en

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 uno o ambos bordes transversales y/o entre ambos bordes longitudinales y ambos bordes transversales.

- 5 real-2. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a real-1, la cual es una tableta que tiene una forma oblonga.
- 10 real-3. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a real-1 o 2, 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 (A) y/o adyacente a ambos bordes longitudinales y/o por lo menos a lo largo de una sección (A) y/o adyacente a ambos bordes transversales.
- 15 real-4. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las real-1 a 3, en que dichos lados frontal y posterior comprenden por lo menos una protuberancia continua a y/o adyacentes a por lo menos dos tercios de ambos bordes longitudinales opuestos.
- 20 real-5. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las real-1 a 4, en que uno o ambos bordes longitudinales son esencialmente rectos sobre por lo menos una mayor parte de su longitud y/o en que uno o ambos bordes transversales están curvados sobre una mayor parte de su longitud.
- 25 real-6. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las real-1 a 5, en que el lado frontal y/o posterior comprende una protuberancia esencialmente circunferencial a y/o adyacente al borde circunferencial del lado frontal y/o el lado posterior de dicha forma de dosificación farmacéutica.
- 30 real-7. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las real-1 a 6, en que dicha forma de dosificación farmacéutica en su forma oblonga tiene adyacente a y/o porciones mayores de ambos lados 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
- 35 protuberancia en y/o adyacente a porciones mayores de ambos bordes longitudinales opuestos, en particular por lo menos a lo largo de dos tercios de dichos bordes longitudinales, o ambos el lado frontal y el lado posterior de dichas formas de dosificación farmacéutica, o en que dicha forma de dosificación farmacéutica tiene en su forma oblonga una protuberancia circunferencial a y/o
- 40 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 a y/o el borde

circunferencial de ambos el lado frontal y el lado posterior de dicha forma de dosificación farmacéutica.

- 5 real-8. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a real-7, en que dicha forma de dosificación farmacéutica en su forma oblonga tiene en mayores porciones de ambos bordes longitudinales opuestos, en particular por lo menos a lo largo de dos tercios de dichos bordes longitudinales, el 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 mayores porciones de ambos
- 10 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 el borde circunferencial del lado frontal de dicha forma de dosificación farmacéutica o
- 15 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 dosificación farmacéutica.
- 20 real-9. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a real-7 u 8, 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
- 25 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.
- 30
- 35 real-10. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las real-7 a 9, 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.
- 40 real-11. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las real-1 a 10, en que el lado frontal y/o el lado posterior, en particular el área basal del lado frontal y/o el lado basal del lado posterior tiene, además de por lo menos una

protuberancia en el lado frontal y/o el lado posterior, al menos una ranura, en particular entre las protuberancias opuestas longitudinal y/o transversales.

- 5 real-12. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a real-11, en que el frente y el lado posterior tienen por lo menos una ranura.
- 10 real-13. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a real-12, en que la(s) ranura(s) en el lado frontal y el lado posterior están por lo menos una vez por lo menos parcialmente fuera de lugar.
- 15 real-14. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a real-12 o 13, en que todas las ranuras del lado frontal y todas las ranuras del lado posterior, están por lo menos parcialmente fuera de lugar.
- 20 real-15. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a real-12, en que por lo menos una ranura del lado frontal y por lo menos una ranura del lado posterior están posicionadas de una manera congruente.
- 25 real-16. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a real-15, en que todas las ranuras del lado frontal y todas las ranuras del lado posterior están posicionadas de una manera congruente.
- 30 real-17. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las real-11 a 16, en que las ranuras tienen una forma cilíndrica o de cubo o cuboides o de una media esfera.
- 35 real-18. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las real-1 a 17, tienen uno o más polímeros hidrofílicos.
- 40 real-19. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a real-18, en que el uno o más polímeros hidrofílicos son hidroxipropil metil celulosa y/o hidroxipropil celulosa.
- 45 real-20. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a real-18 o 19 además tienen almidón pre-gelatinizado.
- 50 real-21. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las real-1 a 20, en que el largo longitudinal de la, en particular oblonga, forma de dosificación farmacéutica no exceda a los 30 mm.
- 55 real-22. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las real-1 a 21, que tienen un espesor promedio sobre las áreas basales del lado frontal y posterior de cerca de por lo menos 1 mm, y en particular de no más de 6 mm.

- 5 real-23. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las real-1 a 22, en que la protuberancia se extiende perpendicular desde el área basal del lado frontal y/o desde el área basal del lado posterior en un promedio desde cerca de 0,5 mm a cerca de 2 mm.
- 10 real-24. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las real-1 a 23, que tienen 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 35 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 cerca de 2 mm. a cerca de 4 mm.
- 15 real-25. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las real-1 a 24, además tienen por lo menos parcialmente una cobertura.
- 20 real-26. La forma de dosificación farmacéutica que es resistente a la manipulación la cual tiene un perfil de liberación retardado para aplicación farmacéutica como forma de dosificación oral tiene por lo menos un ingrediente farmacéuticamente activo (compuesto farmacológicamente activo) con potencial para el abuso, y que tiene una forma con un eje longitudinal y dos ejes 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
- 25 lados frontal y posterior, en que el lado frontal y/o el lado posterior tienen un área basal y donde el lado frontal y/o el lado posterior tienen por lo menos una protuberancia la que se extiende sobre dicha área basal, estando presente por lo menos una protuberancia y/o adyacente a por lo menos una sección de uno o ambos bordes longitudinales y/o a y/o adyacente a por lo menos una sección de
- 30 uno o ambos bordes transversales y/o entre ambos bordes longitudinales y ambos bordes transversales.
- 35 real-27. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a real-26, la cual es una tableta que tiene una forma oblonga.
- 40 real-28. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a real-26 o 27, 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 lados longitudinales y/o por lo menos a lo largo de una sección en y/o adyacente a ambos lados transversales.

real-29. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las real-26 a 28, en que dicho lado frontal y dicho lado posterior tienen por lo menos una protuberancia especialmente continua a y/o adyacente a por lo menos dos tercios de ambos bordes longitudinales opuestos.

5

real-30. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las real-26 a 29, en que uno o ambos bordes longitudinales son esencialmente rectos sobre por lo menos 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

real-31. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las real-26 a 30, en que el lado frontal y/o el lado posterior tienen una protuberancia esencialmente circunferencial a y/o adyacente al borde circunferencial del lado frontal y/o el lado posterior de dicha forma de dosificación farmacéutica.

15

real-32. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las real-26 a 31, en que dicha forma de dosificación farmacéutica en su forma oblonga tiene en y/o adyacente a porciones mayores de ambos lados longitudinal opuesto, en particular por lo menos a lo largo de dos tercios de dichos lados longitudinales, del lado frontal por lo menos una protuberancia, o en que dicha formas de dosificación farmacéutica en su forma oblonga tiene por lo menos una protuberancia en y/o adyacente a 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

real-33. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a real-32, en que dicha forma de dosificación farmacéutica en su forma oblonga contiene en 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 porciones mayores de ambos bordes longitudinales opuestos, en particular al 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 el borde circunferencial del lado frontal de dicha forma de dosificación farmacéutica, o

35

40

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

- 5 real-34. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a real-32, en que dicha forma de dosificación farmacéutica en su forma oblonga tiene adyacente a las porciones mayores de ambos bordes longitudinales opuestos, en particular 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 real-35. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a real-32, en que dicha forma de dosificación farmacéutica en su forma oblonga comprende una protuberancia circunferencial adyacente al borde circunferencial de ambos el lado frontal y el lado posterior de dicha forma de dosificación farmacéutica.
- 25
- real-36. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las real-26 a 35, 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, en suma a la por lo menos una protuberancia en el lado frontal y/o el lado posterior, por lo menos una ranura, en particular entre las protuberancias longitudinales y/o transversales opuestas.
- 30
- real-37. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a real-36, en que el lado frontal y posterior tienen por lo menos una ranura.
- 35 real-38. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a real-37, en que la(s) ranura(s) en el lado frontal y en el lado posterior están por lo menos una vez parcialmente fuera de lugar.
- 40 real-39. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a real-37 o 38, en que todas las ranuras del lado frontal y todas las ranuras del lado posterior están por lo menos parcialmente fuera de lugar.

- real-40. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a real-36, en que por lo menos una ranura del lado frontal y por lo menos una ranura del lado posterior están posicionadas en una forma congruente.
- 5 real-41. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a real-40, en que todas las ranuras del lado frontal y todas las ranura del lado posterior están posicionadas en una forma congruente.
- 10 real-42. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las real-36 a 41, en que las ranuras tienen una forma cilíndrica o como cubo o cuboide o la forma de una semi esfera.
- i real-43. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las real-26 a 42 tiene un óxido de polialquileno.
- 15 real-44. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las real-26 a 43 tiene por lo menos un derivado de éter celulosa.
- 20 real-45. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a real-44, en que el derivado de éter celulosa es HPMC.
- real-46. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las real-43 a 45, en que el óxido de polialquileno es óxido de polietileno.
- 25 real-47. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a real-46, en que el óxido de polietileno tiene un peso molecular en el rango de alrededor de 2.000.000 a alrededor de 7.000.000.
- 30 real-48. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las real-26 a 47, en que la forma de dosificación farmacéutica además tiene un glicol polialquileno.
- real-49. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a real-48, en que el glicol polialquileno es glicol polietileno.
- 35 real-50. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las real-26 a 49, en que el ingrediente farmacéuticamente activo (compuesto farmacológicamente activo) con potencial para el abuso es una droga para quitar el dolor, en particular un opiáceo o derivado de opiáceo.
- 40 Real-51. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a real-50, en que el ingrediente farmacéuticamente activo (compuesto farmacológicamente activo) es tapentadol.

- Real-52. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las real-26 a 51, tienen por lo menos un ingrediente farmacéuticamente activo (compuesto farmacológicamente activo) con potencial para el abuso, en particular un compuesto analgésico; por lo menos un poli(alquilen óxido), en particular poli(etilen óxido); por lo menos un derivado de éter celulosa, en particular hidroxipropil metilcelulosa (HPMC); y por lo menos un glicol polialquileno, en particular glicol polietileno; y opcionalmente un aditivo.
- 5
- real-53. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a real-52, en que el ingrediente activo con potencial para el abuso está presente en una cantidad de por lo menos 5 peso por ciento; poli(alquileno óxido), en particular poli(etileno óxido) está presente en una cantidad de por lo menos 15 peso por ciento, derivado de éter celulosa, en particular HPMC, está presente en una cantidad de por lo menos 5 peso por ciento; y el glicol polialquileno, en particular glicol polietileno, está presente en una cantidad de por lo menos 5 peso por ciento.
- 10
- 15
- real-54. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las real-26 a 53, en que el largo longitudinal de la, en particular oblonga, forma de dosificación farmacéutica no excede los 30 mm.
- 20
- real-55. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las real-26 a 54, que tienen un grosor promedio sobre las áreas basales del lado frontal y el lado posterior de alrededor de por lo menos 1 mm, y en particular de no más de alrededor de 6 mm.
- 25
- real-56. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las real-26 a 55, en que la protuberancia se extiende perpendicular desde el área basal del lado frontal y/o del área basal del lado posterior en promedio de cerca de 0,5 mm a cerca de 2 mm.
- 30
- real-57. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las real-26 a 56, que tiene una longitud 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 cerca de 2 mm a cerca de 4 mm.
- 35
- real-58. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las real-26 a 57, en que dicha forma de dosificación farmacéutica es un monolito, en particular formado por una masa monolítica extruida.
- 40

- real-59. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las real-26 a 58, la cual ha sido preparada por compresión usando un dado y un émbolo de una masa monolítica obtenida por extrusión fundida.
- 5 real-60. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a real-58 o 59, en que dicha forma de dosificación farmacéutica se ha obtenido comprimiendo una masa monolítica extruida la cual tiene temperatura ambiente.
- real-61. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las real-58 a 60, en que la masa monolítica extruida ha sido cortada antes de la compresión.
- 10 real-62. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las real-58 a 61, en que la extrusión ha sido efectuada con un extrusor de tornillos gemelos.
- real-63. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las real-1 a 62, además están por lo menos parcialmente recubiertas.
- 15 real-64. Una forma de dosificación farmacéutica con liberación controlada de un compuesto (A) farmacológicamente activa contenido en ella, la forma de dosificación farmacéutica tiene una resistencia a la ruptura de B_1 de por lo menos 500 N en la dirección de la extensión E_1 y tiene una resistencia a la ruptura B_2 de por lo menos 500 N e la dirección de la extensión E_2 .
- 20 real-65. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a real-64, en que E_1 es ortogonal a E_2 .
- 25 real-66. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a real-64 o 65, en que E_2 es la principal dirección de extensión de la forma de dosificación farmacéutica.
- 30 real-67. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las real-64 a 66, la cual proporciona fragmentos cuando se ejerce una fuerza mayor que B_2 en la dirección de la extensión E_2 , dichos fragmentos a su vez tiene una resistencia a la ruptura de por lo menos 500 N en cualquiera de sus direcciones de extensión.
- 35 real-68. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a real-67, en que el volumen de cada fragmento es por lo menos 5% del volumen de la forma de dosificación farmacéutica.
- 40 real-69. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las real-64 a 68, en que la superficie total S de la forma de dosificación farmacéutica en mm^2 satisface el siguiente requerimiento:

$$S \geq A \cdot W^{\frac{2}{3}},$$

donde:

A es 4,5 y

W es el peso total de la forma de dosificación farmacéutica en mg.

5

real-70. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a real-69, en que A es 6,2.

real-71. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las real-64 a 70, la cual es deformada cuando se ejerce una fuerza en la dirección de extensión E_2 de manera que, cuando la cantidad de fuerza alcanza la resistencia a la ruptura B_2 , la deformación causa fuerzas de tracción que llevan a una ruptura de la forma de dosificación.

10

real-72. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las real-64 a 71, la cual ha liberado bajo condiciones *in vitro*:

15

después 0,5 h	1,0 a 35 peso-%,
después 1 h	5,0 a 45 peso-%,
después 2 h	10 a 60 peso-%,
después 4 h	por lo menos 15 peso-%,
después 6 h	por lo menos 20 peso-%,
después 8 h	por lo menos 25 peso-% y
después 12 h	por lo menos 30 peso-%

20

25

del compuesto (A) farmacológicamente activa que estaba contenido originalmente en la forma de dosificación farmacéutica.

real-73. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las real-64 a 72, la cual no tiene simetría radial en cuanto a su principal dirección de extensión.

30

real-74. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las real-64 a 73, en que el máximo de extensión de la forma de dosificación ortogonal al área principal de extensión de la forma de dosificación está apartada del centro de la masa de la forma de dosificación paralela a dicha área principal de extensión.

35

real-75. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las real-64 a 74, en que una porción de su superficie es convexa, otra porción de su superficie es cóncava.

real-76. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las real-64 a 75, la cual contiene un polímero (C) que tiene un peso molecular promedio de por lo menos 100.000 g mol⁻¹.

5 real-77. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a real-76, en que el polímero (C) tiene un óxido de polialquileno.

real-78. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las real-64 a 77, en que:

- 10 - 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 psicotrópicamente activa; y
- el contenido de compuesto (A) farmacológicamente activos por lo menos 0,5
- 15 peso.-%, basado en el peso total de la forma de dosificación; y
- el polímero (C) es un óxido de polialquileno que tiene un peso molecular promedio de por lo menos 200.000 g/mol; y
- el contenido del polímero (C) es por lo menos 15 peso-% , basado en el peso total de la forma de dosificación, y
- 20 - el compuesto (A) farmacológicamente activo está envuelto en el polímero (C); y
- la forma de dosificación farmacéutica está adaptada para administración oral una vez al día o dos veces al día; y
- la forma de dosificación farmacéutica es termoformada.

25 real-79. El uso de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las real-1 a 25 como una forma de dosificación oral de liberación inmediata o de liberación retardada.

30 real-80. El uso de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las real-26 a 78 como una forma de dosificación oral de liberación retardada resistente a la alteración o resistente a la ruptura.

35 real-81. Un método para tratar el dolor en un paciente necesitado de tal tratamiento, dicho método comprende la administración a dicho paciente de una cantidad efectiva para ello de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las real-1 a 78, en que el ingrediente farmacéuticamente activo, para el abuso y el compuesto (A) farmacológicamente activo son seleccionados desde el grupo que consiste de analgésicos.

40 La invención esta explicada abajo con referencia a ejemplos. Estas explicaciones se dan meramente a manera de ejemplos y no limitan el concepto general y el campo de la invención.

Ejemplo 1:Ejemplos de formulación5 A. Ejemplos de formulación para formulaciones de liberación retardada

Ingrediente activo(s)	0,01-50% (p/p)
Polimeros hidrofílicos viscoso(s)	0,01-80% (p/p)
Almidón pregelatinizado	5-80% (p/p)
Agentes formuladores farmacéuticamente aceptables	ad 100% (p/p).

10

Ingrediente(s) activo(s)	0,01-50% (p/p)
Polimeros hidrofílicos viscoso(s) que tienen..	0,01-80% (p/p)
Celulosa hidroxipropilo	
Almidón pregelatinizado	5-80% (p/p)
Agentes formuladores farmacéuticamente aceptables	ad 100% (p/p).

15

Ingrediente(s) activo(s)	0,01-50% (p/p)
Polimeros hidrofílicos viscoso(s)	0,01-80% (p/p)
Almidón pregelatinizado	5-15% (p/p)
Agentes formuladores farmacéuticamente aceptables	ad 100% (p/p).

20

Ingrediente(s) activo(s)	0,01-50% (p/p)
Polimeros hidrofílico viscoso(s) que tienen..	0,1-80% (p/p)
Celulosa hidroxipropilo	
Almidón pregelatinizado	5-15% (p/p)
Agentes formuladores farmacéuticamente aceptables	ad 100% (p/p).

25

Ingrediente(s) activo(s)	0,01-50% (p/p)
Polimeros hidrofílico viscoso(s)	0,01-80% (p/p)
Almidón pregelatinizado	5% (p/p)
Agentes formuladores farmacéuticamente aceptables	ad 100% (p/p).

30

Ingrediente(s) activo(s)	0,01-50% (p/p)
Polimeros hidrofílico viscoso(s) que tienen..	0,01-80% (p/p)
Celulosa hidroxipropilo	
Almidón pregelatinizado	5% (p/p)
Agentes formuladores farmacéuticamente aceptables	ad 100% (p/p).

35

Ingrediente(s) activo(s)	0,01-50% (p/p)
Celulosa hidroxipropilo	25-62% (p/p)
Metilcelulosa hidroxipropilo	0-16% (p/p)
Almidón pregelatinizado	5-15% (p/p)

40

Agentes formuladores farmacéuticamente aceptables

ad 100% (p/p).

Las formulaciones anteriores generalmente se pueden preparar de acuerdo a los siguientes procesos:--

- 5 (1.a) Se mezclan uno o mas ingredientes activos, almidón pregelatinizado, uno o mas polímeros hidrofílicos viscosos y opcionalmente algunos o todos los agentes formuladores farmacéuticamente aceptables;
- (1.b) La mezcla en polvo preparada bajo (1.a) se pasa a través de un compactador, obteniendo placas de esta manera;
- 10 (1.c) Las placas resultantes se rompen y se tamizan, obteniéndose de esta manera los gránulos;
- (1.d) Los gránulos resultantes opcionalmente se mezclan con todo o el resto de los agentes formuladores farmacéuticamente aceptable, de preferencia hasta quedar homogéneo.

15

En el caso de que el (los) ingrediente(s) sea una droga escasamente soluble en agua, poco soluble en agua, muy poco soluble en agua, prácticamente insoluble en agua o insoluble en agua o una droga con un pH dependiente de la solubilidad, en particular una droga alcalina, el (los) ingrediente(s) activos pueden ser incorporados en una realización en la formulación

20

de liberación controlada como una mezcla íntima con una ciclodextrina o derivados de ella u otro polímetro soluble en agua, como se describió anteriormente. En dicho caso, la preparación de la presente formulación de liberación controlada comprende un primer paso adicional, es decir:

25

(2.a) uno o mas ingredientes activos y el polímetro soluble en agua son mezclados íntimamente;

(2.b) la mezcla íntima preparada bajo 2.a se mezcla con almidón pregelatinizado, uno o mas polímeros hidrofílicos viscosos y opcionalmente alguno o todos de los agentes formuladores farmacéuticamente aceptables;

30

(2.c) la mezcla en polvo preparada bajo 2.b se pasa a través de un compactador obteniendo placas de esta manera;

(2.d) Las placas resultantes se rompen y se tamizan, obteniéndose de esta manera los gránulos;

35

(2.e) Los gránulos resultantes opcionalmente se mezclan con todo o el resto de los agentes formuladores farmacéuticamente aceptable, de preferencia hasta quedar homogéneo.

La formula obtenida por el proceso como se describió anteriormente en una realización puede entonces comprimirse en una tableta de acuerdo con la invención transformándolas en tabletas a través de una maquina para hacer tabletas con émbolos y dados adaptados para

40

la tableta de la invención resultando la mezcla final del proceso descrito anteriormente, es decir la mezcla que resulta bajo 1.d o 2.e.

Un compactador como se menciona en el paso (1.b) o (2.c) de los procesos descritos anteriormente es un aparato en que la mezcla pulverizada se pasa entre dos rodillos que ejercen presión en la mezcla pulverizada. De esta manera la mezcla es compactada y se forman hojas o placas. Los compactadores están comercialmente disponibles, por ejemplo, de la Compañía Gerteis (Jona, Swiss), p.ej: un compactador Poligran 3W.

La ruta general anterior para la preparación de la fórmula de liberación controlada puede ser modificada por una persona experimentada en la material por ejemplo, agregando ciertos ingredientes en otras etapas que las anteriormente indicadas.

Como una alternativa para la ruta de preparación antes descrita que implica un paso de compactación, la mezcla antes descrita también se puede transformar en tableta usando compresión directa. Cuando se usa la técnica de compresión directa, los dados o matrices en la forma de las tabletas deseadas de la invención se llenan con una mezcla pulverizada que tiene la composición de la tableta y después son comprimidas con émbolos adaptados para la tableta deseada. La ventaja de este modo de hacer tabletas es que en general requiere menos pasos. Los aparatos para la fabricación de una tableta por compresión son conocidos por la persona experimentada. Estos aparatos requieren sistemas de alimentación forzada siempre que las propiedades reológicas de la mezcla no sean apropiadas para llenar los dados y matrices sin alimentación forzada.

Ejemplo de una formulación de liberación retardada de acuerdo con la invención.

	Cisaprida-(L)-tartrato	52,92 mg
25	Lactosa monohidrato malla 200	149,43 mg
	Hidroxipropil metilcelulosa 2208	74,1 mg
	Hidroxipropil Celulosa	228,00 mg
	Almidon de maiz waxi secado en tambor	28,5 mg
	Estearato de Magnesio	2,85 mg
30	Sílice coloidal anhidra	5,7 mg
	Talco	28,5 mg

Preparación de la mezcla pulverizada anterior

Cisaprida-(L)-tartrato, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropil celulosa, Almidon de maiz waxi secado en tambor, relleno de lactosa, se mezclan en un mezclador planetario, y se compactan usando un compactador seco. El compactado se rompe, se tamiza y se mezcla en un mezclador planetario con sílice coloidal anhidra. Se agrega estearato de magnesio y se mezcla.

La mezcla anterior se puede comprimir entonces en una tableta de acuerdo con la invención.

B. Ejemplos de formulación para formulación de liberación inmediata

Una mezcla de 100 gr. de ingrediente(s) activo(s), 570 gr. lactosa y 200 gr. de almidón se mezcla bien luego se humedecen con una solución de 5 gr. sodio dodecil sulfato y 10 gr. polivinil-pirrolidona (Kollidon-K 90®) en alrededor de 200 ml de agua. La mezcla pulverizada
5 mojada es colada, secada y es nuevamente tamizada. Se agregan a continuación 100 gr. de celulosa microcristalina (Avicel®) y 15 gr. de aceite vegetal hidrogenado (Sterotex ®). Todo se mezcla bien.

La mezcla anterior se puede comprimir entonces en tabletas de acuerdo con la invención,
10 dando 10.000 tabletas, teniendo cada una 10 mg del ingrediente activo.

Ejemplo 2:

Formas de dosificación farmacéuticas se fabricaron a partir de las siguientes composiciones:

15

	I-1 (#1)	I-2 (#2)	C-1
tapentadol HCl	291,20	291,20	291,20
PEO Mw 7 Mio g/mol	245,00	245,00	
PEO Mw 5 Mio g/mol			247,70
glicol polietileno 6000	65,10	65,10	65,00
HPMC 100.000 mPas	98,00	98,00	45,50
α-tocoferol	0,70	0,70	0,65
SUM	700,00	700,00	650,00
Formato de tableta	9x21 H0	9x21 H0	9x21 oblonga

291,20 mg tapentadol HCl corresponden a 250 mg tapentadol base libre.

Procedimiento General

20

El óxido de polietileno se fundió a 90 °C y la cantidad total de α-tocoferol se disolvió en él. Entonces, el tapentadol y la hidroxipropil metil celulosa (HPMC) se mezclaron en una mezcladora rápida por 5 min. a una temperatura de 70 °C. El óxido de polietileno y α-tocoferol fundido se agregaron a la mezcla por goteo durante 10 minutos. El granulado así
25 obtenido se tamizó en una máquina de tamizado y después se mezcló en un mezclador de caída libre por 15 minutos. La mezcla pulverizada se dosificó gravimétricamente a un extrusor. La extrusión se realizó por medio de un extrusor de tornillos gemelos del tipo Micro 27 GL 40 D (Leistritz, Nürnberg, Alemania) que estaba equipado con un dado redondo factible de calentar con un diámetro de 8 mm.

30

Las siguientes condiciones de extrusión fueron ajustadas:

Número de revoluciones de los tornillos: 100 Upm

Rendimiento 4 kg/h

Temperatura del producto 120 °C

35 Temperatura de la cáscara: 100 °C

El extruido caliente se enfrió en una cinta transportadora y el filamento extruido frío fue cortado en pedazos de 700 mg de peso cada uno. Los trozos cortados se moldearon por medio de una prensa excéntrica. Las tabletas de los ejemplos de la invención I-1 y I-2 se moldearon por medio de un émbolo en forma de H (9*21 H0 tipo 21x9 WR 1,9 con "patio interior", Nötter, Ölbronn-Dürm, Alemania) y las tabletas del ejemplo comparativo C-1 fueron moldeadas por medio de un émbolo oblongo convencional.

Las tabletas de los ejemplos de la invención I-1 y I-2 tenían las siguientes dimensiones (altura de la base H de acuerdo con la Figura 9B); ancho alto y largo a, b y c de acuerdo con la Figura 10) (valores promedio n= 10)

a		9,06	El fabricante del émbolo H-O da la siguiente fórmula para la superficie y el volumen de las tabletas moldeadas como una función del alto de la base (H): volumen= $94.3 + 171.6 \times H$ [mm³] = <u>638,3 mm³</u> superficie= $382 + 52.3 \times H$ [mm²] = <u>547,8 mm²</u>
	a ₁	3,17	
	a ₂	2,72	
	a ₃	3,17	
b		4,52	
	b ₁	0,99	
	b ₂	2,54	
	b ₃	0,99	
c		20,49	
	c ₁	3,26	
	c ₂	13,97	
	c ₃	3,26	
H		3,17	

En comparación, la superficie de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo al ejemplo comparativo C-1 se estimó en cerca de 459 mm² (estimación de acuerdo con Eudragit® Application Guidelines, 10ª edición, 07/2007, Röhm GmbH, Darmstadt, página 25).

La correlación de las formas de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención ejemplos I-1 y I-2 y de acuerdo con el ejemplo comparativo C-1 con el requerimiento $S \geq A \cdot W^{2/3}$ están resumidos en la siguiente tabla:

	I-1 / I-2	C-1
peso W	700 mg	650 mg
Superficie S	548 mm²	459 mm²
S / W	0,783	0,706
A [para $S = A \cdot W^{2/3}$]	6,95	6,12

Ejemplo 3:

El perfil de disolución de las tabletas se investigó bajo las siguientes condiciones: aparato de paletas equipado con un dispositivo para sumergir, 50 rpm, 37±5 °C, 900 mL fluido intestinal simulado pH 6,8 (tampón fosfato).

5 Los resultados están expuestos en las Figuras 21 a 24.

Figura 21 muestra que inmediatamente después de la fabricación el perfil de liberación de la tableta de acuerdo con la invención ejemplo 1-2 (en forma de H) es comparable al perfil de liberación de la tableta de acuerdo con el perfil comparativo del ejemplo C-1 (oblonga).

10

Figura 22 muestra que el perfil de liberación de la tableta de acuerdo con la invención I-1 (en forma de H) es comparable al perfil de liberación de la tableta de acuerdo con la invención ejemplo 1-2 (en forma de H), es decir que diferentes tandas dan resultados reproducibles.

15 Figura 23 muestra que el perfil de liberación de la tableta de acuerdo con el ejemplo comparativo C-1 (oblonga) cambia en el almacenaje (40 °C, 6 meses; 25 °C, 9 meses; y 30 °C, 9 meses, respectivamente).

Figura 24 muestra que el perfil de liberación de la tableta de acuerdo con el ejemplo de la invención I-2 (en forma de H) es estable, es decir no cambia con el almacenaje (40 °C, 6 meses; 25 °C, 9 meses; y 30 °C, 9 meses, respectivamente).

Estos descubrimientos experimentales demuestran que las formas de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención tienen estabilidad en el almacenaje en términos del perfil de liberación que es mejor que la estabilidad al almacenaje de formas de dosificación farmacéutica comparativas.

Ejemplo 4

En concordancia con el ejemplo 2, las formas de dosificación farmacéutica fueron fabricadas a partir de las siguientes composiciones:

[mg]	C-2	C-3	C-4	I-3	I-4
tapentadol HCl	56,24	116,48	174,72	232,96	291,20
PEO Mw 7 Mio g/mol	225,6	187,12	166,88	260,39	245,00
glicol de polietileno 6000	60,00	40,00	45,00	65,00	65,10
HPMC 100,000 mPas	56,00	56,00	63,00	91,00	98,00
α-tocoferol	0,60	0,40	0,45	0,65	0,70
SUM	400	400	450	650	700
Formato de la tableta	oblonga 7x17 mm	oblonga 7x17 mm	oblonga 7x17 mm	Forma de H 9x21 mm	Forma de H 9x21 mm

149

Además, dos tabletas comparadas en forma de H (9x21 mm) que contienen 232,96 mg de tapentadol HCl (C-5) y 291,20 mg de tapentadol HCl (C-6) fueron fabricadas sin extrusión de excipientes convencionales que no tienen óxido de polialquilenol de alto peso molecular.

- 5
- La resistencia a la ruptura de la forma de dosificación farmacéutica se midió por medio de un Sotax[®] HT100 a una velocidad constante de 120 mm/min. Se consideró que una tableta falló la prueba de la resistencia a la ruptura cuando durante la medición la fuerza cayó bajo el umbral del valor de 25% del máximo de fuerza que fue observado durante la medición, sin importar si la forma de dosificación fue fracturada en trozos separados o no.
- 10
- Todos los valores son dados como media de 10 medidas (n = 10).

Los resultados de la resistencia a la ruptura están resumidos en la tabla siguiente:

	forma	Tipo de mandíbulas	dirección de acuerdo a	Resistencia a la ruptura
C-2	oblonga	plana	Figura 18B)	> 500 N
C-3	oblonga	plana	Figura 18B)	> 500 N
C-4	oblonga	plana	Figura 18B)	> 500 N
C-5	Forma de H	plana	Figura 18B)	188 N
C-6	Forma de H	plana	Figura 18B)	188 N
I-3	Forma de H	plana	Figura 18B)	349 N
I-4	Forma de H	Plana	Figura 18B)	399 N
I-3	Forma de H	relieve/ranura	Figura 20A)	> 500 N
I-4	Forma de H	relieve/ranura	Figura 20A)	> 500 N
I-3	Forma de H	relieve/ranura	Figura 20C)	> 500 N
I-4	Forma de H	relieve/ranura	Figura 20C)	> 500 N

- 15
- Los datos anteriores de resistencia a la ruptura demuestran que la forma de dosificación de acuerdo con la invención I-3 y I-4 muestran una resistencia a la ruptura de más de 500 N (B₁) cuando se miden en concordancia con la Figura 20A) y 20C) (E₁), aún cuando se equipe el probador con mandíbulas con relieve y ranura, mientras que ellas muestran una resistencia a la ruptura de menos de 500 N (B₂) cuando se miden en concordancia con la Figura 18B)
- 20
- (E₂).

Sin embargo, la resistencia a la ruptura (B₂) de las formas de dosificación de acuerdo con la invención I-3 y I-4 cuando se miden en concordancia con la Figura 18B) (E₂) es todavía mucho más alta que la de las formas de dosificación con forma de H que se fabrican con excipientes convencionales sin extrusión (C-5 y C-6).

25

Aún más, tabletas oblongas comparativas que tienen una resistencia a la ruptura aumentada, tal como se describe en WO2005/016314 o WO2005/016313 (C-2, C-3, y C-4), muestran una resistencia a la ruptura de más de 500 N cuando se mide en concordancia con la Figura 18B). Tales tabletas oblongas muestran por lo tanto una resistencia a la ruptura de por lo menos 500 N en todas y cada una de las direcciones de extensión y por lo tanto se diferencian de las formas de dosificación de acuerdo con la invención.

Ejemplo 5

Se prepararon tabletas eq 200 mg de tapentadol por extrusión (3,5 kg/h) en dos formas diferentes de tableta. Las composiciones fueron prácticamente idénticas (mínima variación en α tocoferol), y tenían el mismo peso.

Composición de las tabletas eq 200mg Tapentadol (en mg):

tabletas	5,1		5,2	
Tapentadol HCL	232,96 mg	34,9%	232,96 mg	34,9%
PEO Mw 5 Mio	300,38 mg	45%	300,38 mg	45%
HPMC 100 000	66,75 mg	10%	66,76 mg	10%
PEG	66,58 mg	9,975%	66,76 mg	10%
α tocoferol	0,83 mg	0,125%	0,66 mg	0,1%
Peso de la tableta	667,5 mg		667,5 mg	

Porcentaje de droga liberada por el tapentadol eq 200mg probado en disolución a 50 rpm velocidad del impelente, USP aparato II, USP tampón pH 6,8:

	5,1	5,2
[%]	forma estándar	H0forma
	promedio	promedio
30 min	10,8	14,9
120 min	29,8	34,5
240 min	44,3	51,3
	77,3	
600 min		84,8

Ejemplo 6

Se prepararon tabletas de tapentadol eq 250 mg por extrusión (3,5 kg/h) en diferentes formas de tabletas. La composición se muestra en la siguiente tabla.

Composición de tabletas de tapentadol eq 250 mg (en mg):

Experimento	6	
Tapentadol HCL	291,20 mg	34,9%
PEO Mw 5 Mio	375,47 mg	45%
HPMC 100 000	83,44 mg	10%
PEG	83,44 mg	10%

α tocoferol	0,83 mg	0,1%
Peso de la tableta	834,36 mg	

Un primer conjunto de tabletas comparativas fue moldeado por medio de un émbolo oblongo convencional, 9x21 mm y un segundo conjunto de tabletas de la invención se moldeó por medio de un émbolo en forma de H (22,6*8,6 H1, tipo CPS Batonett, C7084-1, Elisabeth EPMO, Francia).

Porcentaje de droga liberada por el tapentadol eq250mg probado en disolución a un velocidad del impelente de 50 rpm, USP aparato II, USP tampón pH 6,8:

	Forma estándar (9x21 mm)	H1forma
[%]	promedio	promedio
30 min	12,0	14,1
120 min	29,3	32,2
240 min	46,2	48,2
600 min	76,7	79,3

Reivindicaciones de la patente:

1. Una forma de dosificación farmacéutica con liberación controlada de un compuesto (A) farmacológicamente activo contenido en ella, teniendo la forma de dosificación una resistencia a la ruptura B_1 de por lo menos 500 N en la dirección de extensión E_1 y teniendo una resistencia a la ruptura B_2 de menos de 500 N en la dirección de extensión E_2 .
2. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en que E_1 es ortogonal a E_2 .
3. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en que, E_2 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_2 en la dirección de extensión E_2 , 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.
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^2 satisface el siguiente requerimiento:

$$S \geq A \cdot W^{\frac{2}{3}},$$
 en que
 A es 4,5 y
 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.

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_2 de modo que, cuando la cantidad de fuerza alcanza la resistencia a la ruptura B_2 , la deformación causa fuerzas de tracción que llevan a la ruptura de la forma de dosificación.
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.-%, |
| 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.-% |
- 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.
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.
14. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, comprendiendo además por lo menos parcialmente una cubierta.
15. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, la cual contiene un polímero (C).
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⁻¹.
17. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 15 o 16, en que el polímero (C) es hidrofílico.

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.

5

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.

10

20. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18, en que el óxido de polialquileno es óxido de polietileno.

15

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.

22. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 21 que además contienen almidón pregelatinizado.

20

23. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 22, las que además tienen un glicol polialquileno.

24. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23, en que el glicol polialquileno es glicol polietileno.

25

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.

30

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 opiode o un derivado del opiode.

35

27. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 26, en que el compuesto (A) farmacológicamente activo es tapentadol.

40

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(alquileno 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 polialquileno, en particular glicol polietileno; y opcionalmente un aditivo.

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(alquileno 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 polialquileno, en particular glicol polietileno, está presente en una cantidad de por lo menos 5 peso por ciento.

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.

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
- 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 polialquileno 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.
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.
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.

- 5 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
- 10 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
- 15 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 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
- 25 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 forma de dosificación farmacéutica tiene en su forma oblonga una protuberancia circunferencial en el borde
- 30 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.
- 35 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
- 40 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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
- 5 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.
- 10 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.
- 15 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.
- 20 57. El uso de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 56 como una forma de dosificación oral de liberación inmediata o liberación retardada.
- 25 58. El uso de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 56 como una forma de dosificación oral de liberación retardada resistente a la alteración o resistente a la ruptura.
- 30 59. Un método de tratamiento para el dolor en un paciente necesitado de tal tratamiento, dicho método comprende la administración a dicho paciente de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 56, en que el compuesto (A) farmacológicamente activo es seleccionado desde el grupo que
- 35 consiste de analgésicos.

Resumen:

- La invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica, de preferencia con liberación controlada de un compuesto (A) farmacológicamente activo contenido en ella,
- 5 siendo la forma de dosificación farmacéutica, muy preferiblemente resistente a la alteración y más preferiblemente con una resistencia a la ruptura B_1 de por lo menos 500 N en la dirección de extensión E_1 y teniendo una resistencia a la ruptura B_2 de menos de 500 N en la dirección de extensión E_2 .

Figura 1A

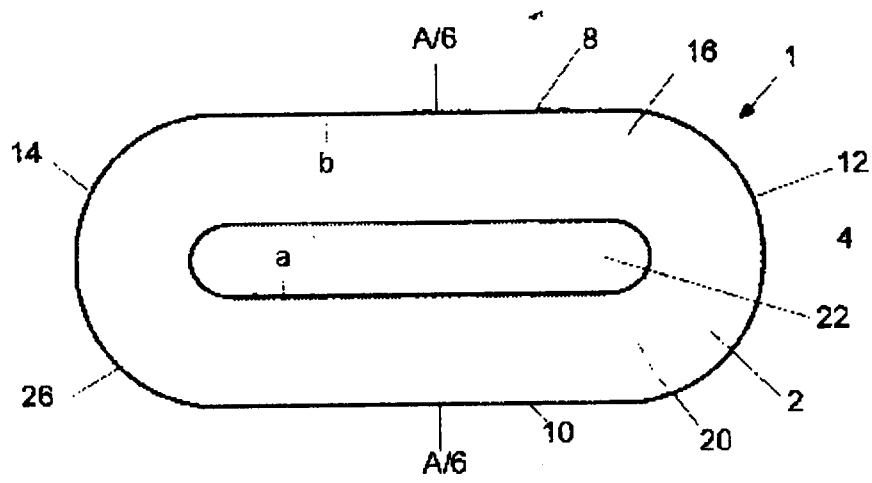
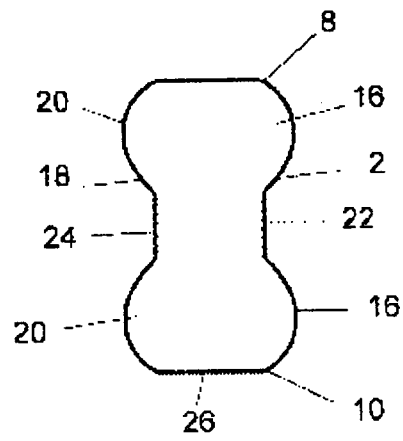
**Figura 1B**

Figura 2A

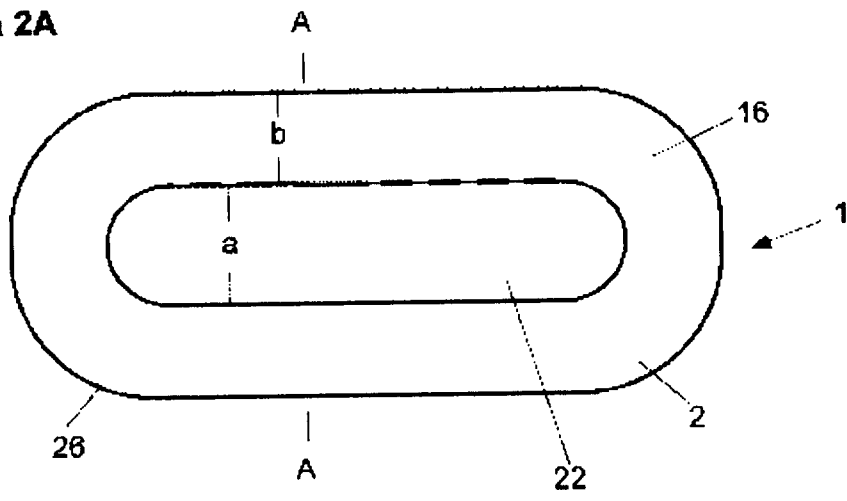


Figura 2B

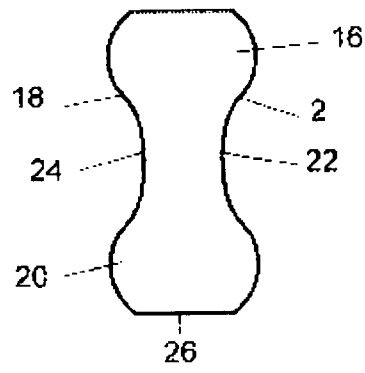


Figura 3A

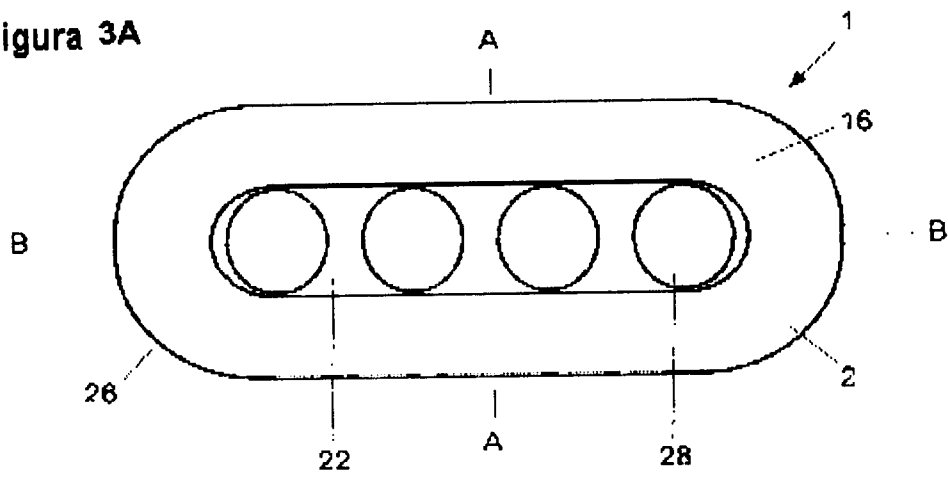


Figura 3B

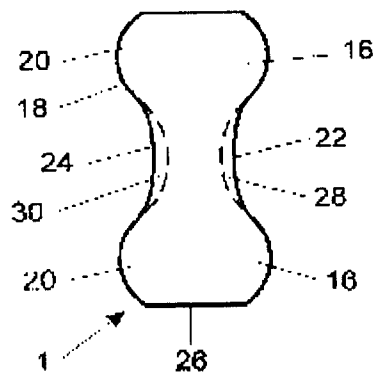


Figura 3C

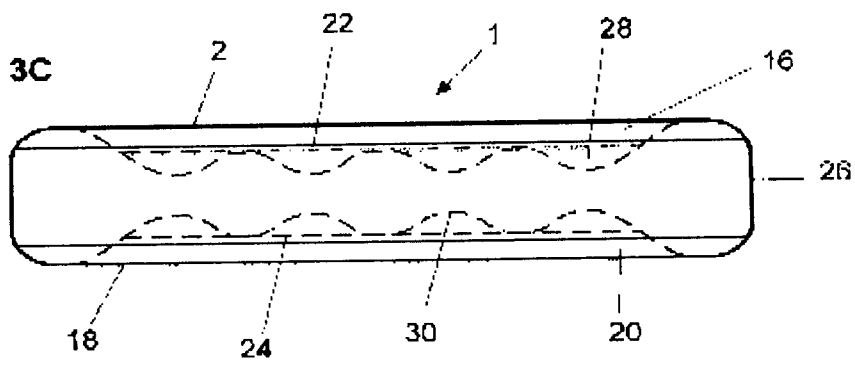


Figura 4A

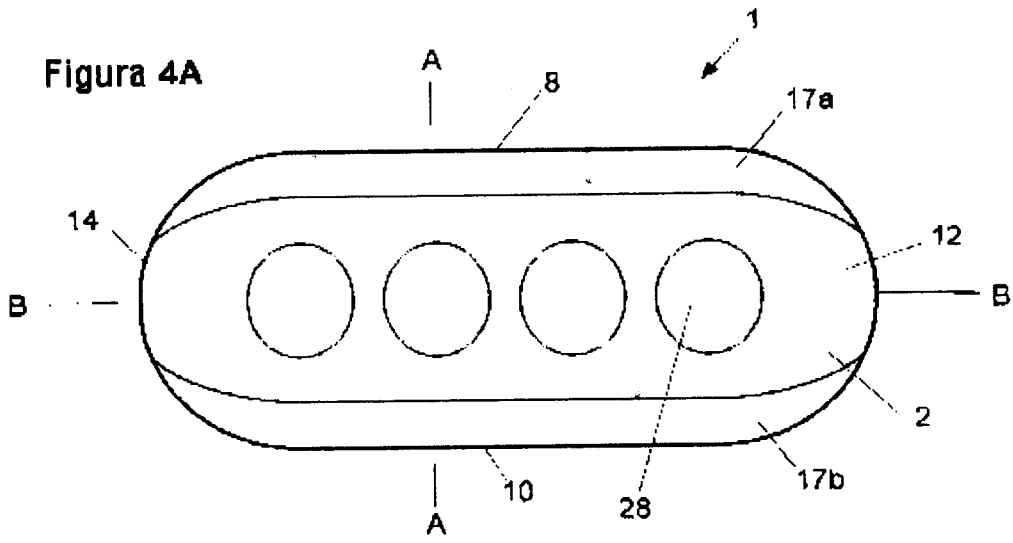


Figura 4B

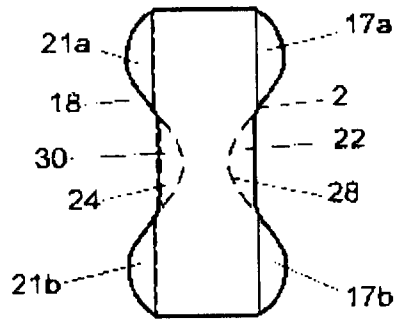
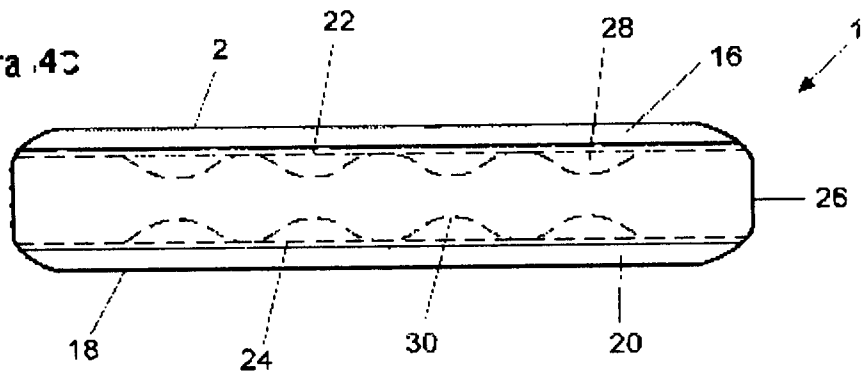


Figura 4C



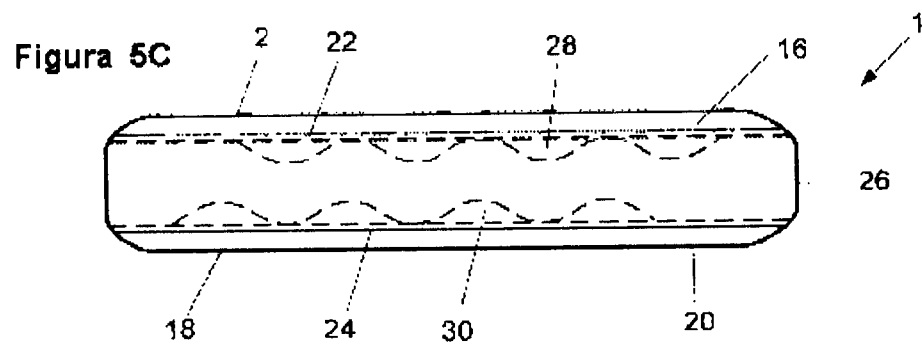
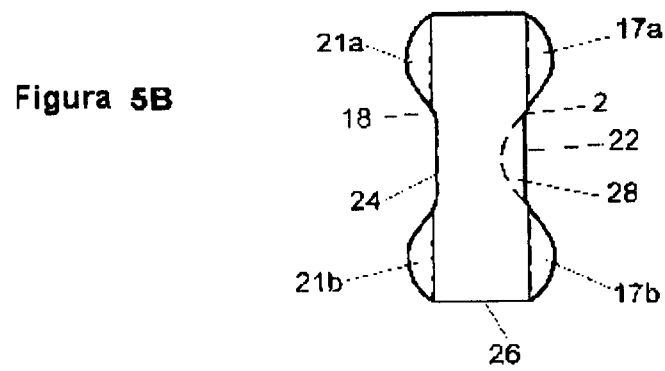
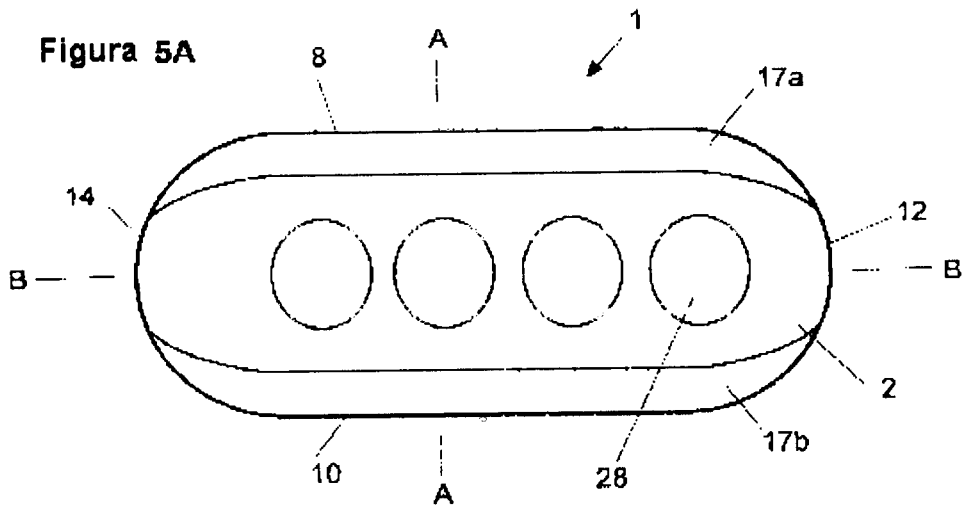


Figura 6A

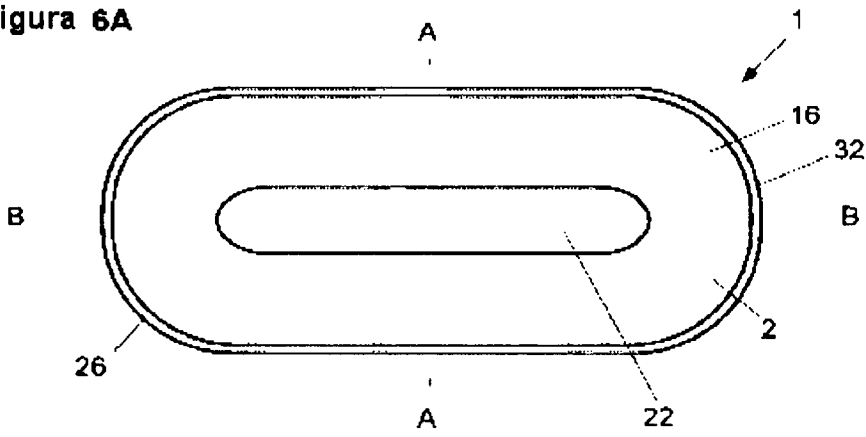


Figura 6B

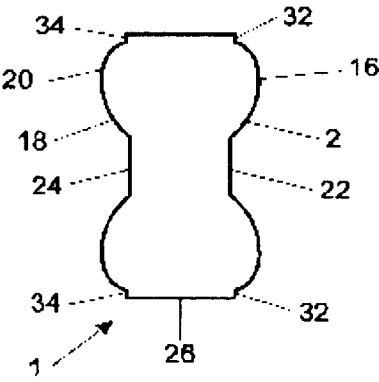
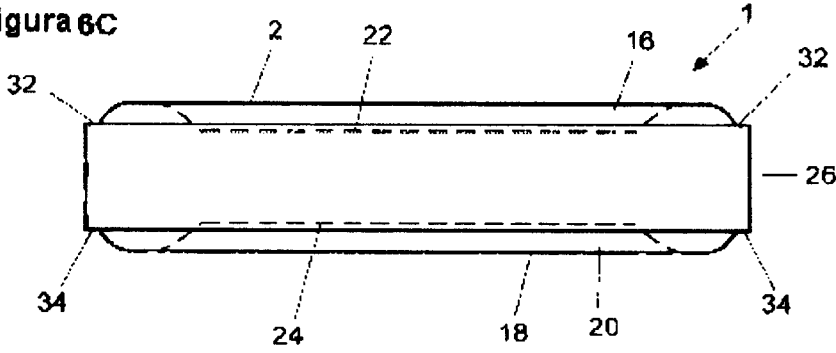


Figura 6C



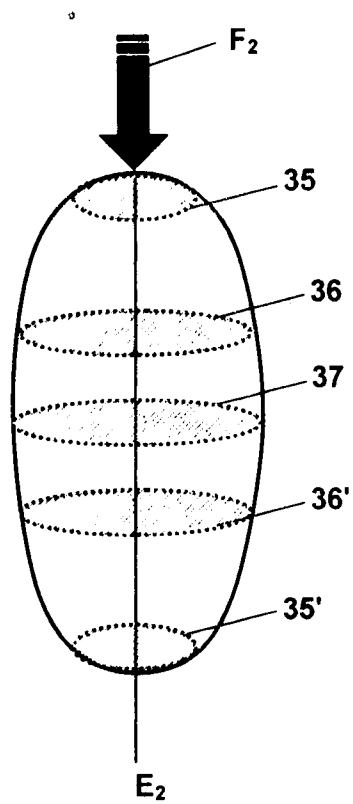


Figura 7A

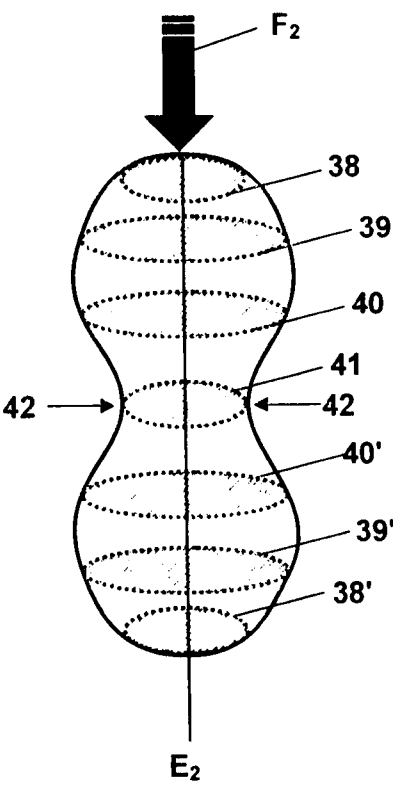


Figura 7B

Figura 8A

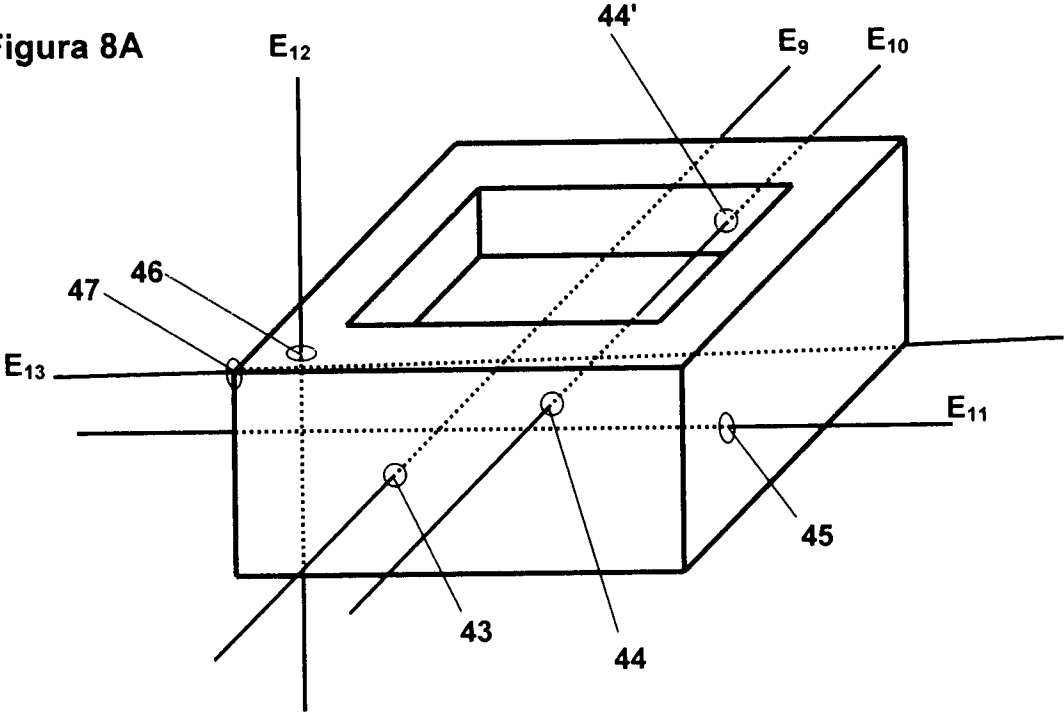


Figura 8B

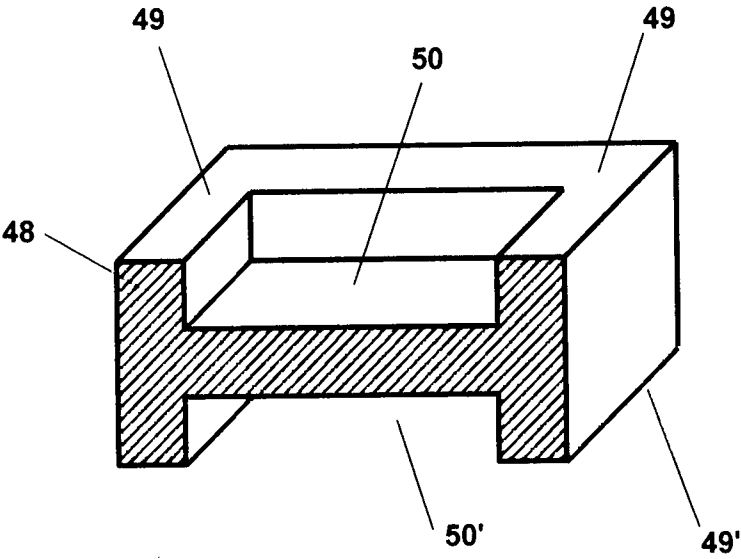


Figura 9A

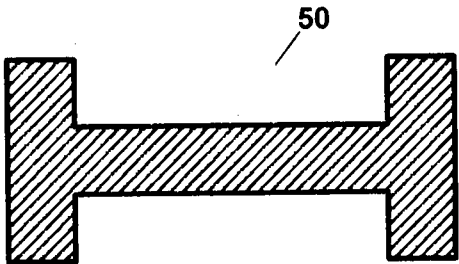


Figura 9B

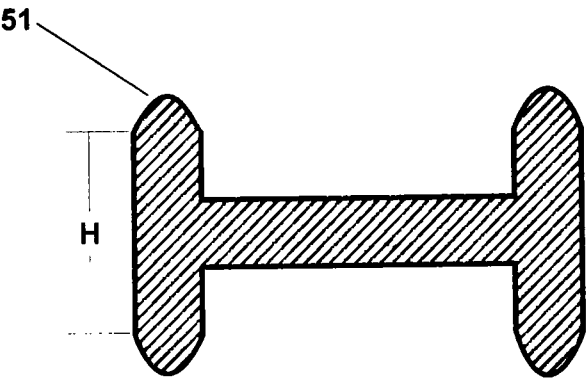
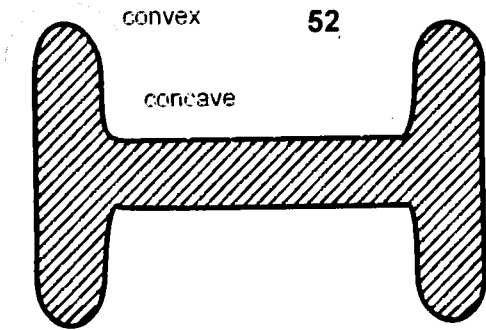


Figura 9C



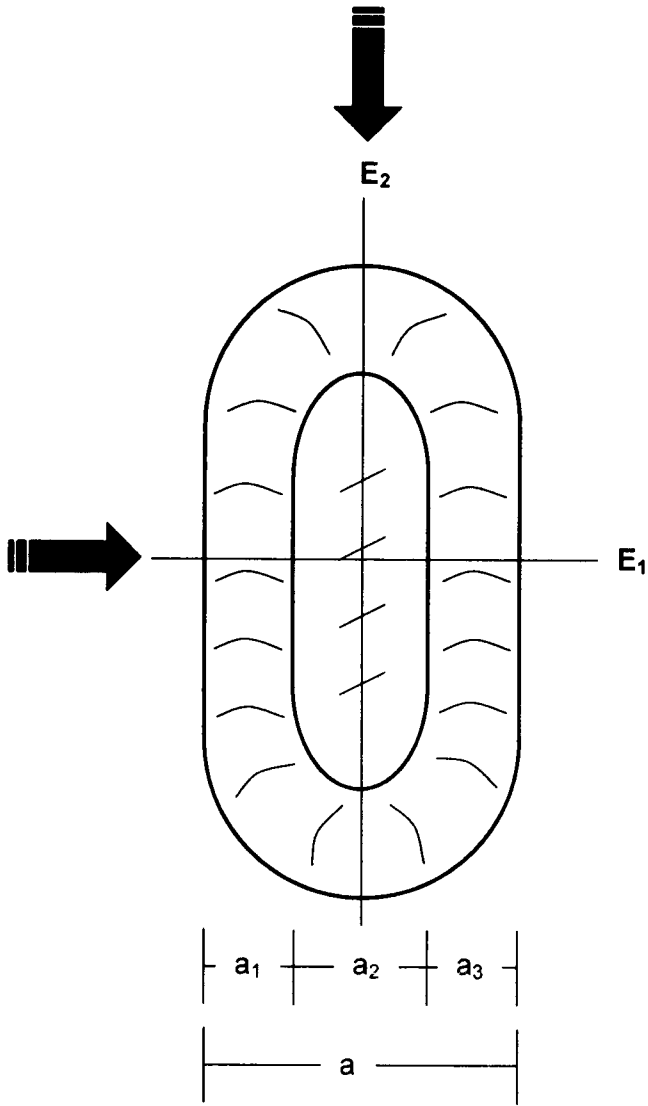


Figura 10A

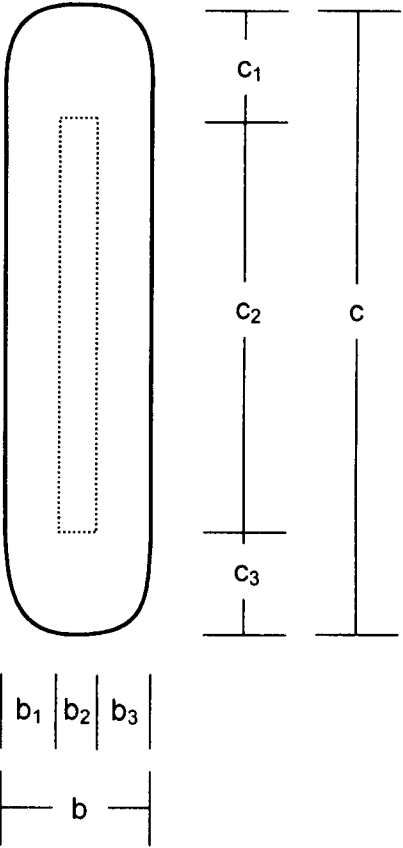


Figura 10B

Figura 11

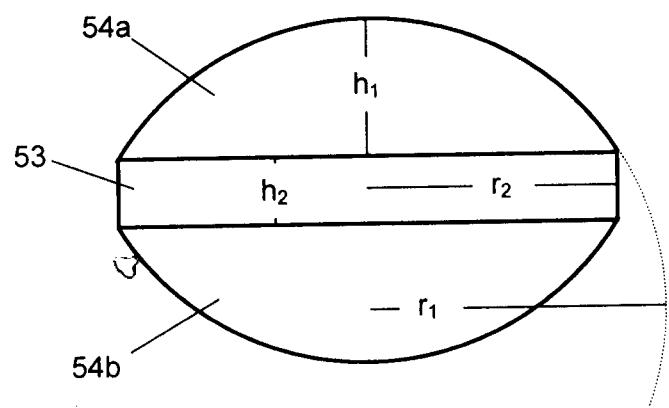
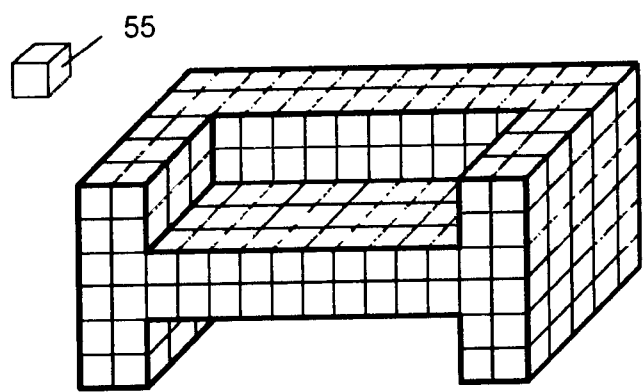


Figura 12



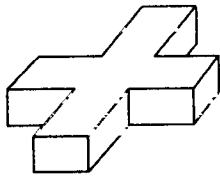


Figura 13A

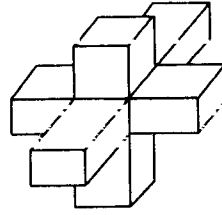


Figura 13B



Figura 14A

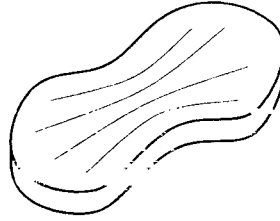


Figura 14B

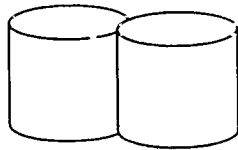


Figura 14C

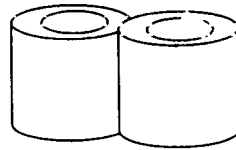


Figura 14D

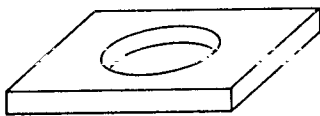


Figura 14E



Figura 14F

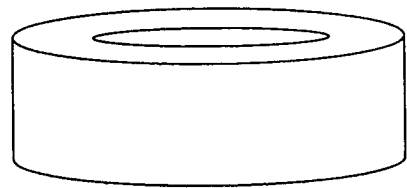


Figura 15A

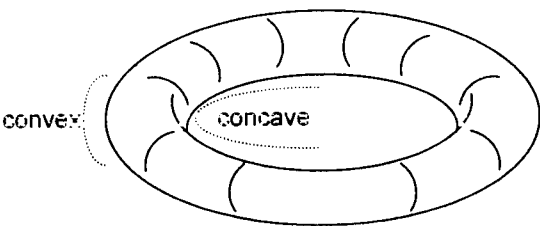


Figura 15B

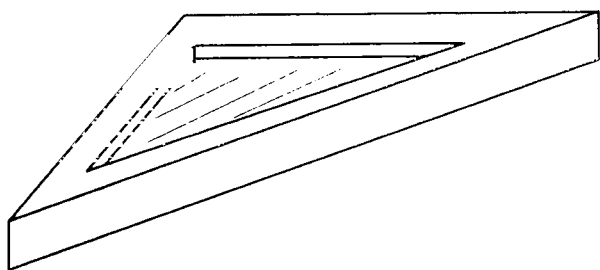


Figura 16A

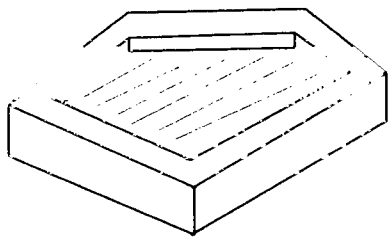


Figura 16B

Figura 17A

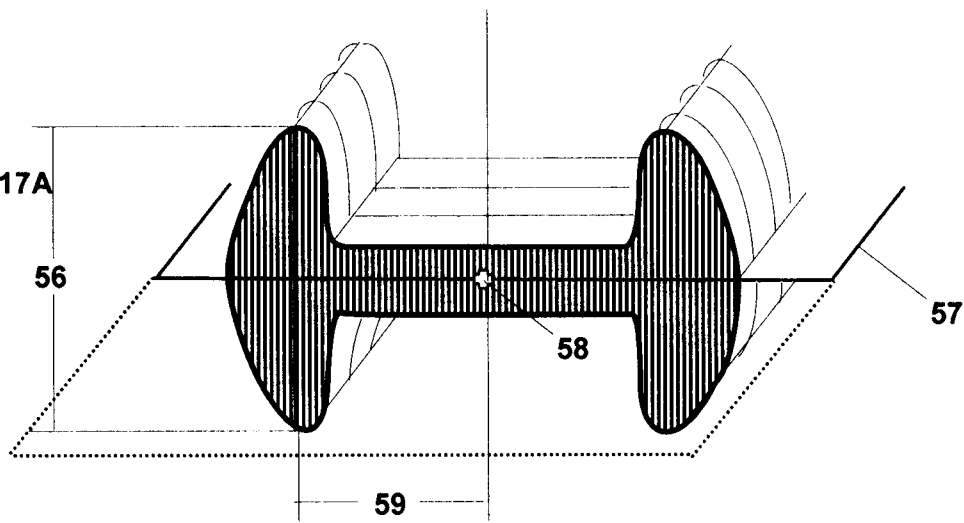


Figura 17B

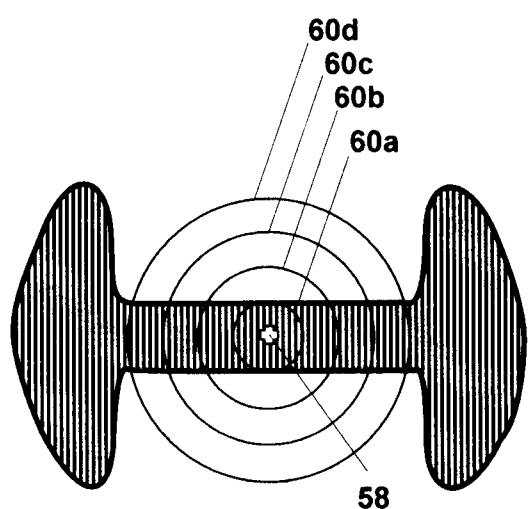


Figura 18A

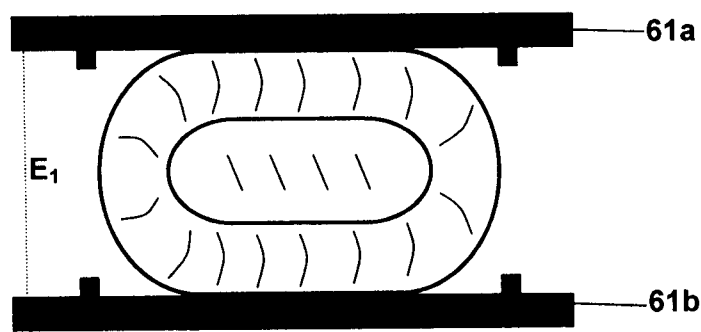


Figura 18B

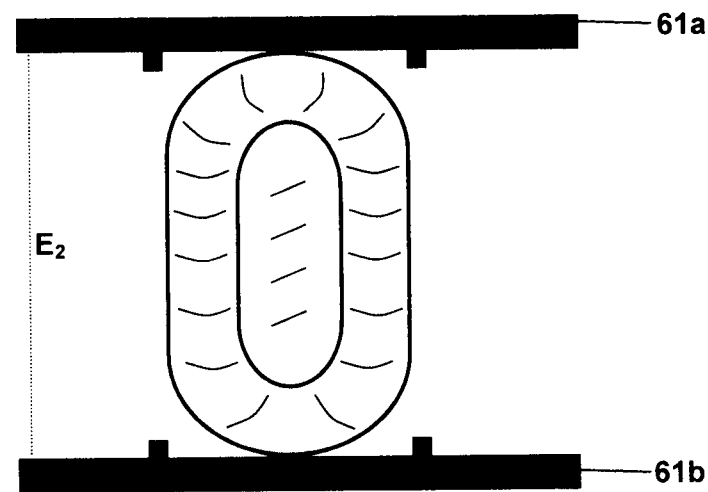


Figura 18C

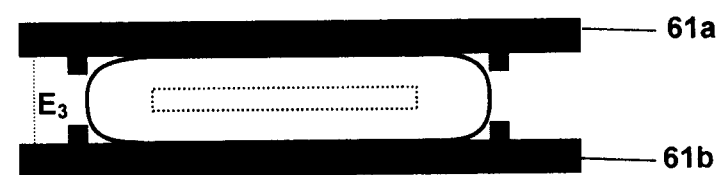


Figura 19A

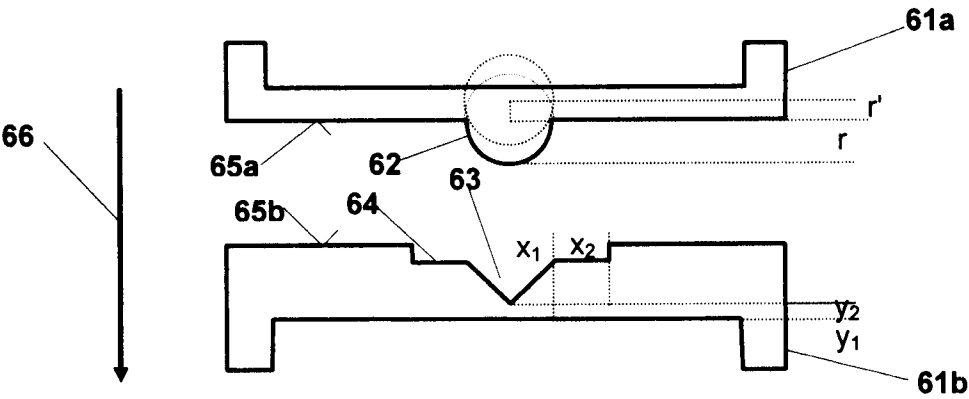


Figura 19B

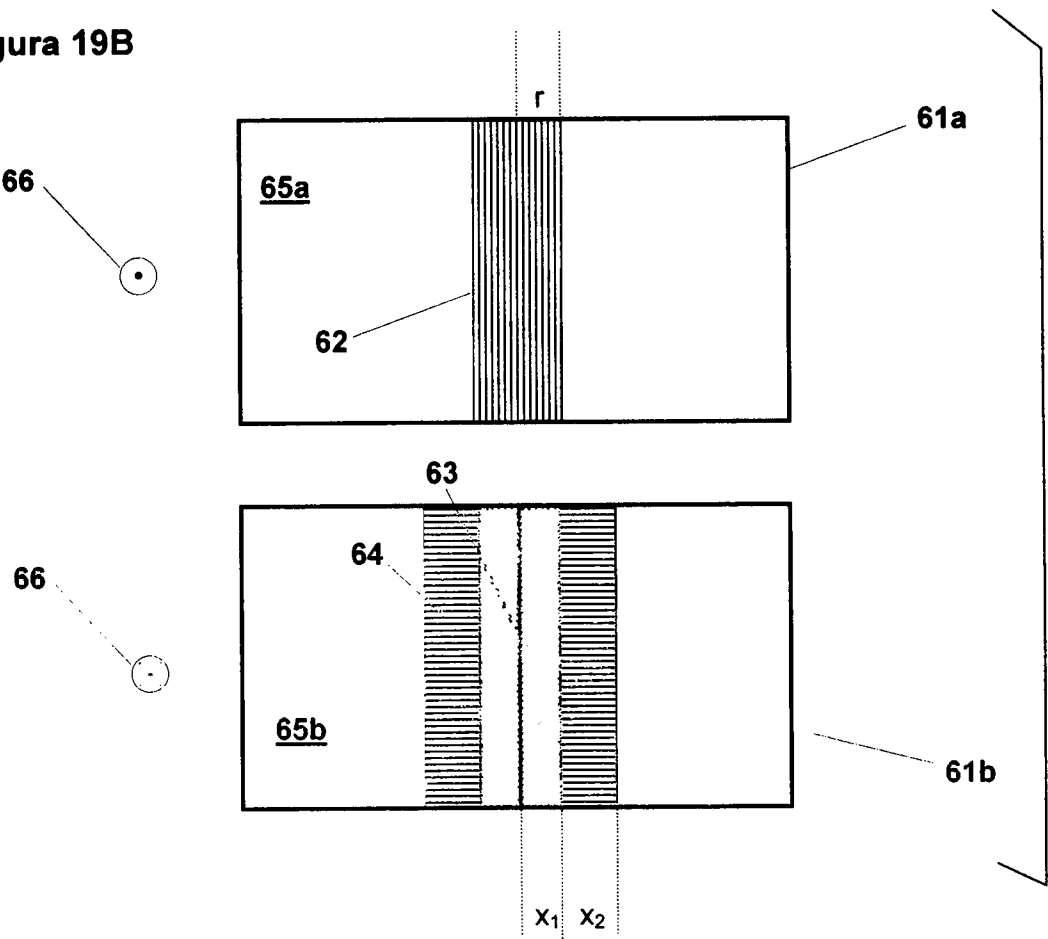


Figura 20A

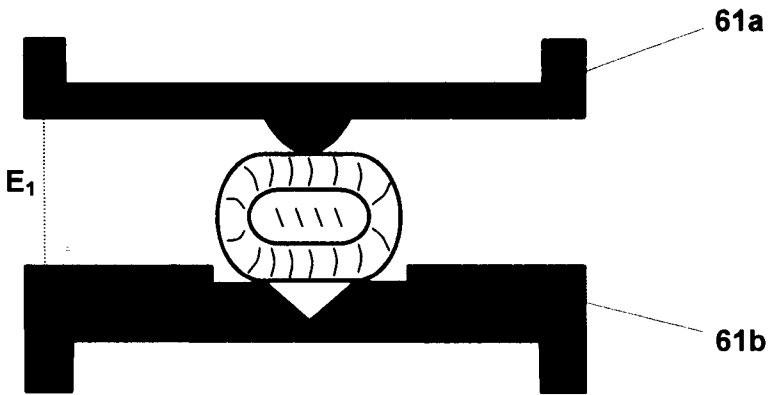


Figura 20B

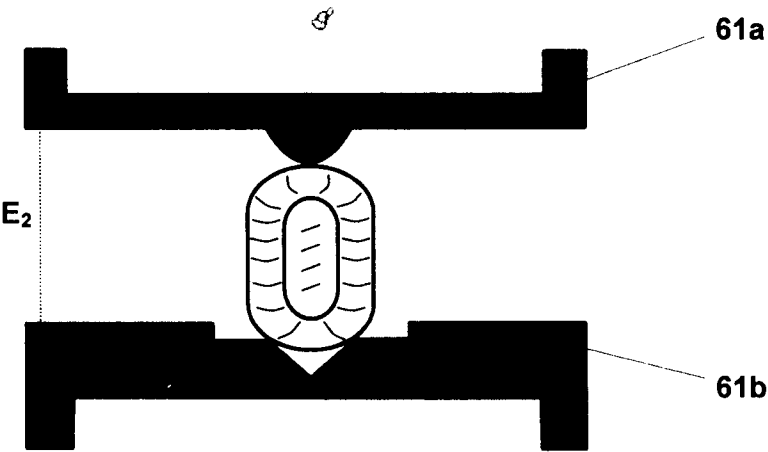


Figura 20C

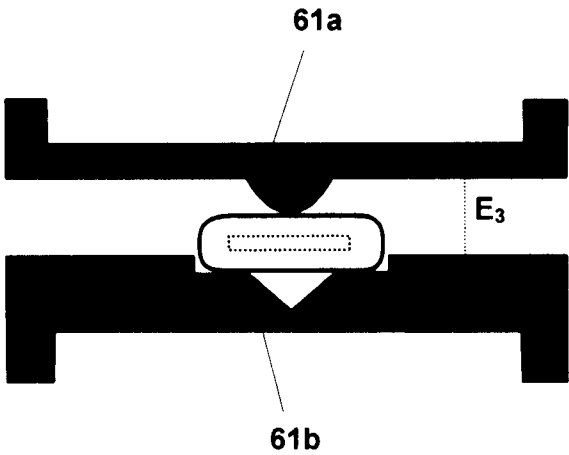


Figura 21

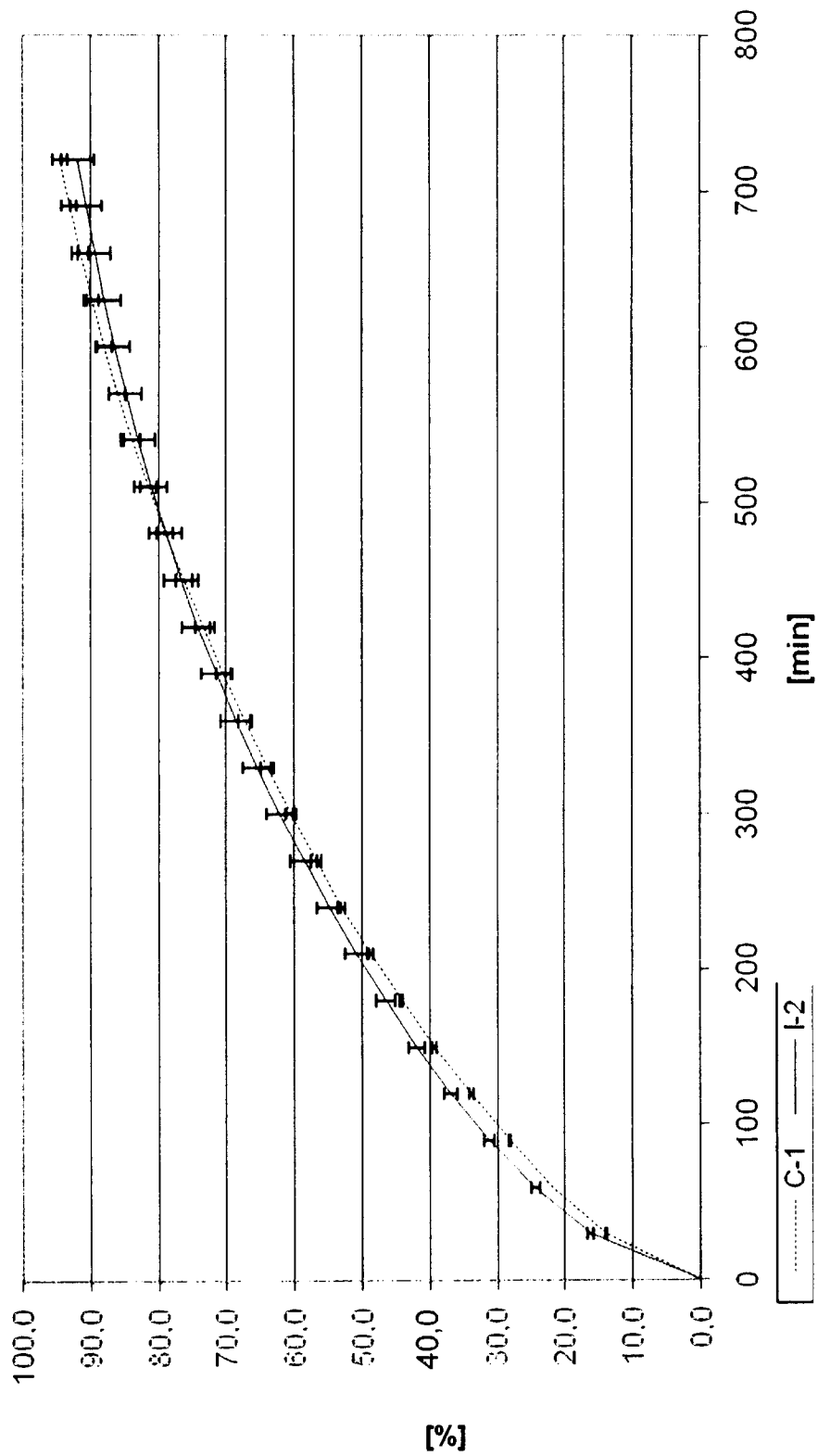


Figura 22

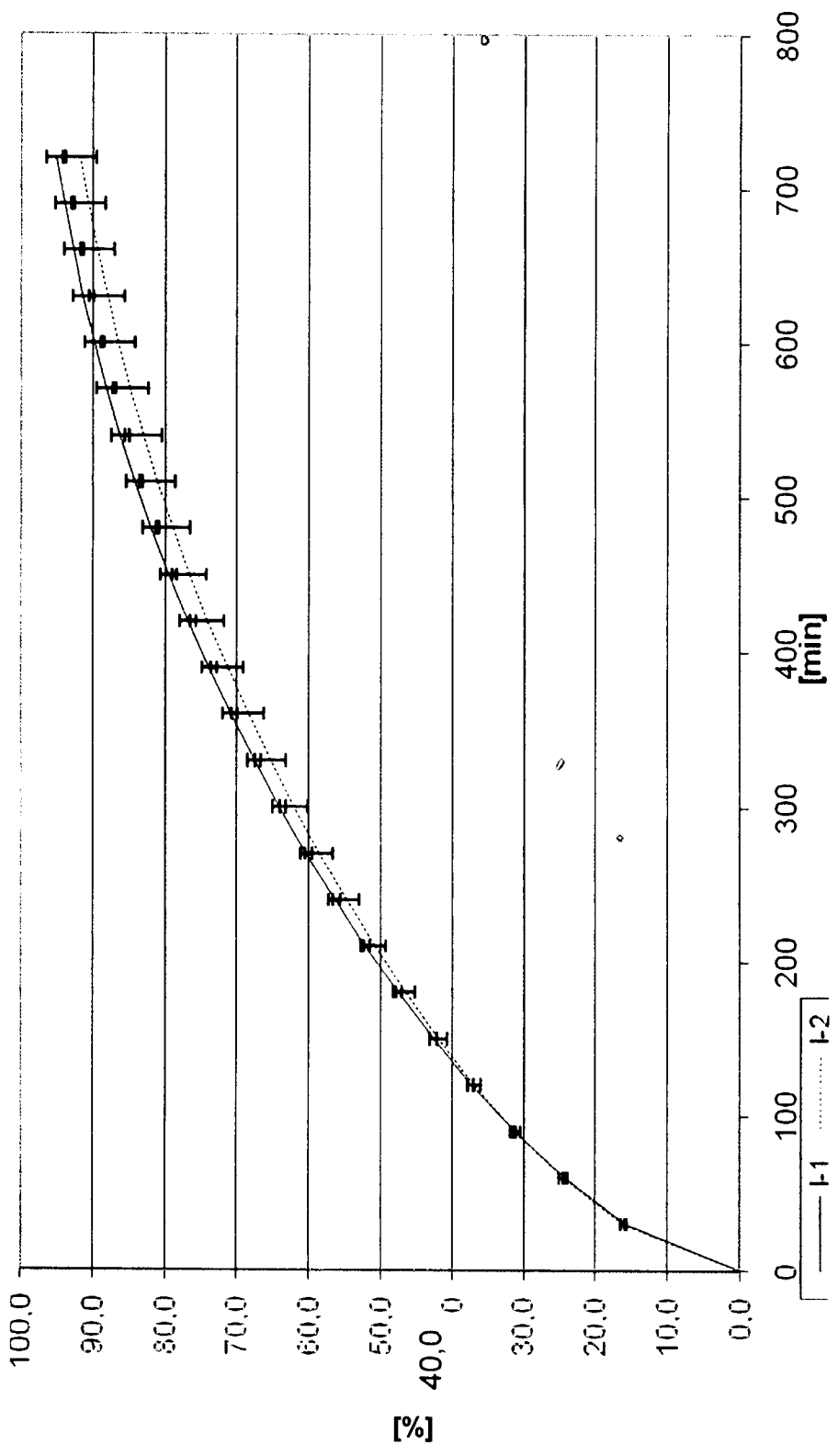


Figura 23

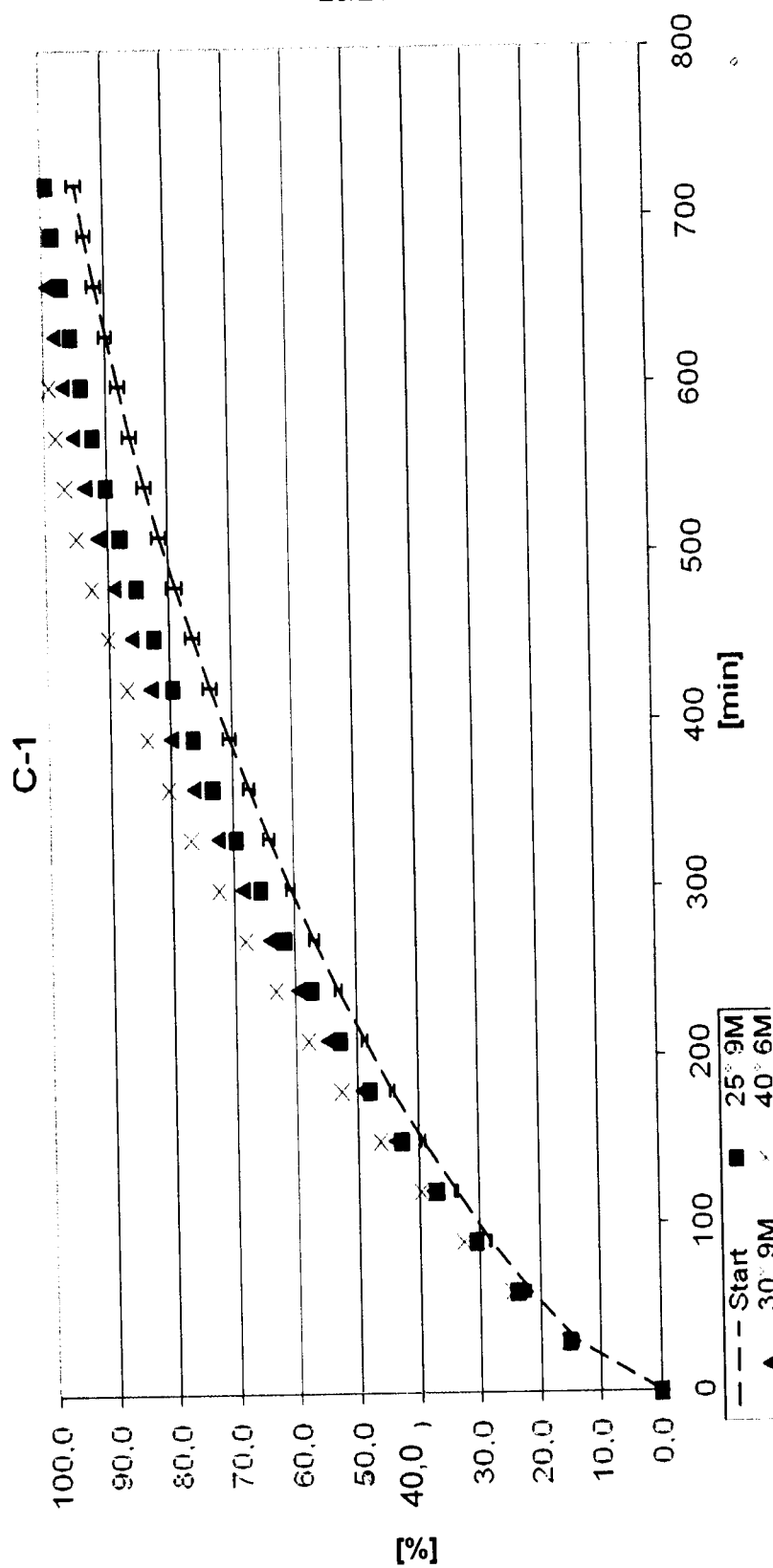
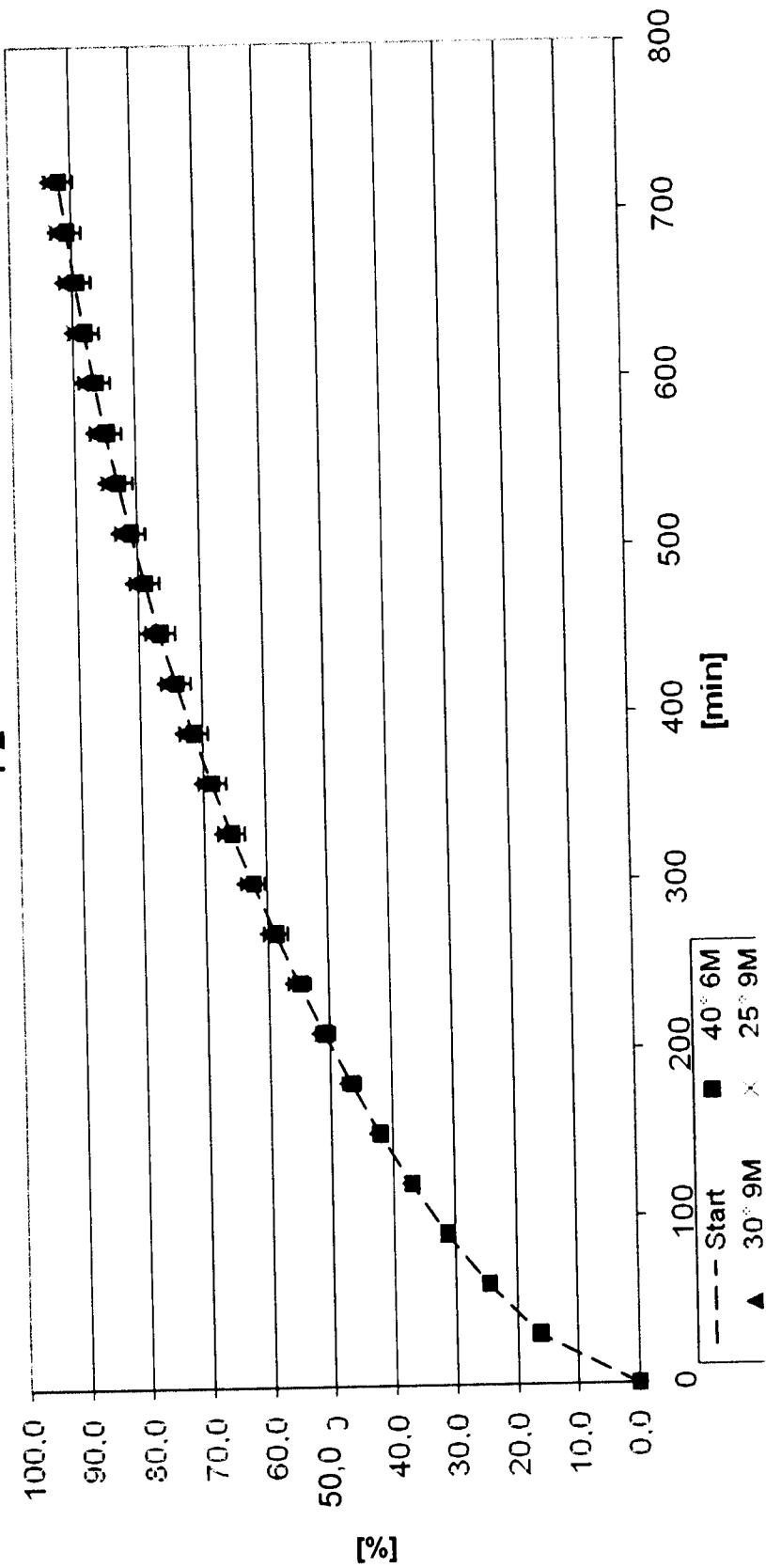
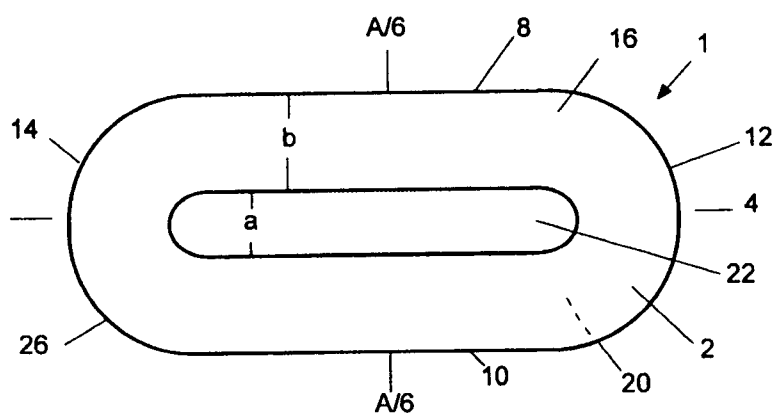
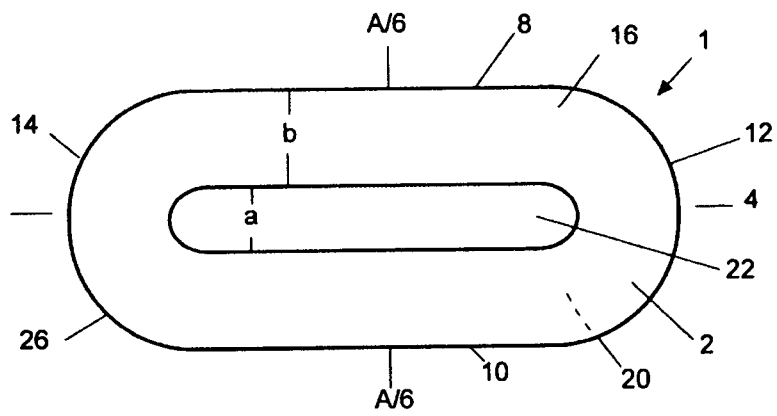


Figura 24

I-2







Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: **23 DE JULIO DE 2010**

(51) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante(s) **GRÜNENTHAL GmbH**

(72) Inventor(es) **Eugeen Marie Jozef JANS; Filip René Irena KIEKENS; Jody Firmin Marceline VOORSPOELS; Anne FAURE; Elisabeth ARKENAU-MARIC; Lutz BARNSCHEID; Johannes BARTHOLOMÄUS; Marc FREVEL; Eric GALIA; Iris ZIEGLER y Andrea SCHÜSSELE**

(74) Agente: **HUMBERTO RUBIO CAMACHO**

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
EUROPEA	08001415.2	25/01/2008	EUROPA
EUROPEA	08001416.0	25/01/2008	EUROPA
EUROPEA	08018221.5	17/10/2008	EUROPA

(85) Fecha inicio fase nacional:

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: **30/07/2009**

Fecha de presentación de la solicitud: **23/01/2009**

N° publicación: **WO/2009/092601**

No. de solicitud: **PCT/EP2009/000438**

(54) Título: **FORMA DE DOSIFICACIÓN FARMACÉUTICA**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

ARCHIVO TEMATICO

PCT X MODELO DE UTILIDAD

DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 23 DE JULIO DE 2010

(51) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante(s) GRÜNTHAL GMBH

(72) Inventor(es) Eugene Marie Jozef JANS; Filip René Irena KIEKENS; Jody Firmin Marceline VOORSPOLS; Anne FAURE; Elisabeth ARKENAU-MARIC; Luz BARNSCHEID; Johannes BARTHOLOMÄUS; Marc FREVEL; Eric GALIA; Iris ZIEGLER y Andrea SCHUSSELE

(74) Agente: HUMBERTO RUBIO CAMACHO

(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
EUROPEA	08001415.2		25/01/2008	EUROPA
EUROPEA	08001416.0		25/01/2008	EUROPA
EUROPEA	08018221.5		17/10/2008	EUROPA

(05) Fecha inicio fase nacional:

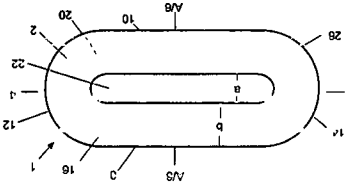
(06) Datos relativos a la presentación de la solici. PCT

Fecha de presentación de la solicitud: 23/01/2009
No. de solicitud: PCT/EP2009/000438

4) Título: **FORMA DE DOSIFICACION FARMACEUTICA**

(57) Resumen:

Una forma de dosificación farmacéutica con liberación controlada de un compuesto (A) farmacológicamente activo contenido en ella, teniendo la forma de dosificación una resistencia a la ruptura B₁ de por lo menos 500 N en la dirección de extensión E₁ y teniendo una resistencia a la ruptura B₂ de menos de 500 N en la dirección de extensión E₂.





Fecha: 2010-07-23 14:59:50
Tra. 11 PATENTE/IIII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Eve: 379 FASL NACIONAL II
Folios: 185

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Descripción de la invención
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
 - ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que 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 ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
RUBIO CAMACHO HUMBERTO
Apoderado(a) y/o Representante de
GRUNENTHAL GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	10 090010
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/000438
	Fecha inicio fase nacional	25/08/2010
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	11652

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

1. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.6 PCT, Art 26-27 D-486, Circular Única 5.2.9)
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título I de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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

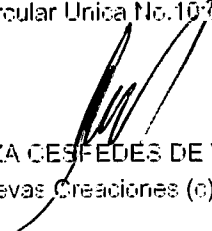
Continúa en la página siguiente...



Continuación radicado No: 10 090010



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


ALIX CARMENZA CESPÉDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

10 SET. 2010

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.
adpa11